

Untersuchungen zur Synthese von Strigol mit bekannter Absolutkonfiguration

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhruniversität Bochum

vorgelegt von
Jürgen Schmidt
aus Oberhausen

Bochum 1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546428_0001

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von
Januar 1979 bis September 1982 unter der Leitung
von Herrn Professor Dr. Peter Welzel an der
Ruhr-Universität Bochum angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Peter Welzel danke ich für die
Überlassung des Themas und seine Anregungen bei
der Durchführung dieser Arbeit.



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Die biologische und ökonomische Bedeutung der Strigaarten	1
1.2 Isolierung und Strukturaufklärung von Strigol	2
1.3 Zusammenfassung der bisherigen Total-synthesen von Strigol	4
1.4 Synthesen von Partialstrukturen und Strigolanalogen	11
2 Allgemeiner Teil	15
2.1 Ziel der vorliegenden Arbeit	15
2.2 Zur chiralen ökonomischen Synthese von Naturstoffen	16
2.3 (S)-(-)-Äpfelsäure als Ausgangsmaterial für die Synthese optisch aktiver Verbindungen	18
2.4 Syntheseplan für die Synthese von Strigol mit bekannter Absolutkonfiguration	23
3 Umsetzungen nach Weg A des Syntheseplans	26
3.1 Allgemeines zur Chemie von Thiovinylverbindungen	26
3.2 Darstellung und Eigenschaften des Thio-enoethers <u>57</u>	31
3.2.1 Darstellung und Isomerenverhältnis von <u>74</u> und <u>75</u>	31
3.2.2 Darstellung und Isomerenverhältnis von <u>57</u> und <u>76</u>	37

3.2.3	Deprotonierung und Isomerisierung von <u>57</u>	40
3.3	Umsetzungen des aus <u>57</u> gebildeten Anions mit Elektrophilen	46
3.3.1	Umsetzungen mit Iod, Benzaldehyd und Chlortrimethylsilan	46
3.3.2	Umsetzungen mit Methyljodid	48
3.3.3	Umsetzungen mit längerkettigen primären Halogeniden und dem Tosylat <u>107</u>	53
3.3.4	Umsetzungen mit 2-Iodpropan	56
3.4	Zur Bildung des "Dimeren" <u>111</u>	58
4	Umsetzungen nach Weg B des Syntheseplans	60
4.1	Darstellung der chiralen C ₄ -Einheiten	60
4.1.1	Darstellung von <u>122</u> aus (S)-Äpfelsäure	60
4.1.2	Darstellung von <u>141</u> aus (D)-Mannit	63
4.1.3	Darstellung von <u>151</u> aus (S)-Äpfelsäure	70
4.2	Modellversuche zur Verknüpfung von Acylanionenäquivalenten mit 3-Iodooctan	73
4.3	Reaktionen von Acylanionenäquivalenten mit <u>122</u>	76
4.3.1	Umsetzungen von <u>122</u> mit <u>133</u>	76
4.3.2	Umsetzung von <u>122</u> mit Kaliumcyanid	77
4.3.3	Versuchte Umsetzung von <u>141</u> zum Nitril	78
4.4	Modellversuche zur Verknüpfung der C ₁ -Einheit CN ⁻ mit Derivaten von tert. Butyldimethylsilyloxyoctan-2-ol (<u>164</u>)	79
4.5	Darstellung der C ₅ -Einheit <u>184</u> aus <u>151</u>	82
4.5.1	Verknüpfung von <u>151</u> mit der C ₁ -Einheit CN ⁻	82

4.5.2	Umsetzung des Nitrils <u>175</u> zum Tosylat <u>183</u>	83
4.6	Modellversuche zur Reaktion primärer Halogenide mit 2,2-Dimethylcyclohex-2-enon <u>55</u> und dem entsprechenden N.N-Dimethylhydrazon <u>194</u>	87
4.7	Verknüpfung der C ₅ -Einheit <u>183</u> mit <u>194</u>	92
5	Geplanter weiterer Syntheseweg	94
6	Experimenteller Teil	96
6.1	Darstellung und Umsetzungen von <u>57</u>	100
6.2	Darstellung der C ₄ -Einheiten <u>141</u> und <u>151</u>	128
6.3	Umsetzungen von <u>122</u> mit C ₁ -Einheiten	140
6.4	Synthese und Umsetzungen der Modellsubstanzen	142
6.5	Darstellung der C ₅ -Einheit <u>183</u> aus <u>151</u> und Umsetzung von <u>183</u> mit <u>194</u>	162
7	Zusammenfassung	174
8	Abkürzungsverzeichnis	175
9	Literaturverzeichnis	176

1 Einleitung

1.1 Die biologische und ökonomische Bedeutung der Strigaarten

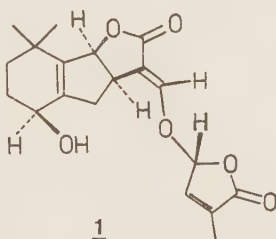
In tropischen Regionen ist die Ertragsminderung durch den Pflanzenparasiten *Striga lutea*, der auf Getreidearten, sowie auf Reis und Zuckerrohr wächst, ein ernstes Problem ¹⁾. Jede Strigapflanze bringt tausende von sehr kleinen Samen hervor (ca. 0.4 mm Durchmesser), die durch den Wind über große Flächen verteilt werden können. Der Samen bleibt im Boden jahrelang keimungsfähig, bis die Wurzeln einer Wirtspflanze bis auf einen Abstand von einigen Millimetern herangewachsen sind. Dann fängt der Strigasamen an zu keimen und befestigt sich mit einer speziellen Wurzel (Haustorium) an die Wurzel der Wirtspflanze und entzieht ihr Nahrungsstoffe. Dieses kann im Extremfall bis zum Absterben der Wirtspflanze führen. Es gibt Gebiete, wo sich der Getreideanbau nicht lohnt, da die erzielbare Ausbeute an Nutzpflanzen durch *Striga* auf unökonomische Mengen reduziert wird. Jones ²⁾ wies darauf hin, daß man zum Beispiel in Nordafrika die geringen Erntemengen, die man häufig nur den nährstoffarmen und den veralteten Arbeitsmethoden zuschreibt, zum Teil auch den Strigaarten zur Last legen muß.

Schon früh wurde die Vermutung geäußert ³⁾, daß chemische Faktoren, die von den Wurzeln der Wirtspflanze in den Boden ausgeschieden werden, bei der Keimung von Striga eine große Rolle spielen, dabei spricht der geringe Abstand zu den Strigasamen dafür, daß nur sehr geringe Mengen von dieser Substanz abgegeben werden. In den vierziger Jahren versuchte eine Arbeitsgruppe um Johnson vergeblich, die reinen aktiven Stimulantien für die Keimung von Striga - und den ähnlichen Orobanchearten zu isolieren ⁴⁾. Die Keimungsfaktoren für beide Parasitengattungen konnten damals nicht in hinreichender Form erhalten werden; man fand nur, daß es sich um Substanzen mit sehr ähnlichen chemischen Eigenschaften handelte.

1.2 Isolierung und Strukturaufklärung von Strigol

1956 wurde zum ersten Mal in den Südstaaten der USA eine Strigaart nachgewiesen ⁵⁾. Die Untersuchungen, die daraufhin vom US - Department of Agriculture durchgeführt wurden, führten nach einigen Jahren zur Isolierung einer kleinen Menge der reinen, die Keimung stimulierenden Substanz. Cook ⁵⁾ hatte Baumwollpflanzen, die Strigol ausscheiden, ohne selbst von Strigaarten befallen zu werden in Nährlösung gezogen und die Lösungen durch Aktivkohle zirkulieren lassen.

Die Kohle wurde mit Aceton extrahiert, die wässerigen Acetonlösungen mit Benzol extrahiert und die Benzolphase nach Eindampfen durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel in zwei die Keimung von Strigasamen stimulierende Substanzen getrennt, von denen eine kristallisierte; diese wurde von Cook " Strigol " genannt. Das Acetylderivat des Strigols war mit der zweiten wirksamen Substanz identisch. Mit dem reinen Strigol war es nun möglich, die biologische Wirksamkeit quantitativ zu untersuchen. Es zeigte sich, daß eine 10^{-11} molare Lösung ⁶⁾ bei Striga Luteasamen zu 50% Keimung führte. Anhand spektroskopischer Untersuchungen und einer Röntgenstrukturanalyse an einem Einkristall besitzt Strigol die Struktur 1 ⁷⁾.



Es ist bisher nicht gelungen, die absolute Konfiguration des natürlich vorkommenden Strigols zu bestimmen; die Zeichnung 1 soll also nur die relative Konfiguration wiedergeben.

1.3 Zusammenfassung der bisherigen Totalsynthesen von Strigol

Bereits zwei Jahre nach der Aufklärung der Konstitution und der relativen Konfiguration des Strigol wurden von Sih ^{8,9)} und Raphael ^{10,11)} Totalsynthesen von Verbindungen mit Strigolkonstitution veröffentlicht. Alle bisherigen Synthesen verlaufen über eine racemische Zwischenstufe 2.

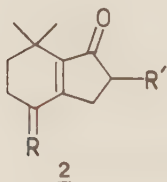
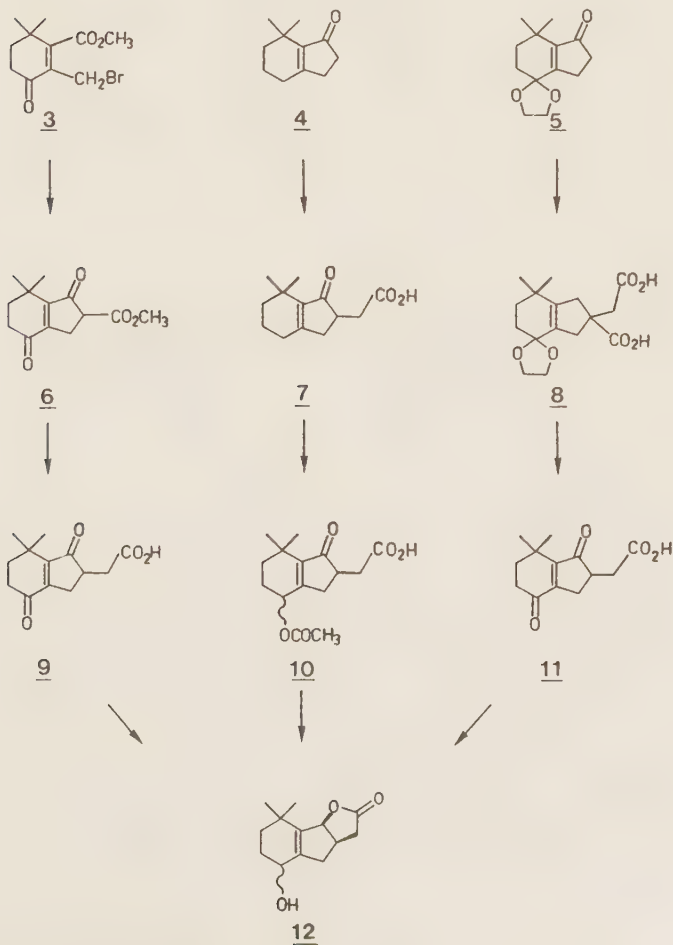


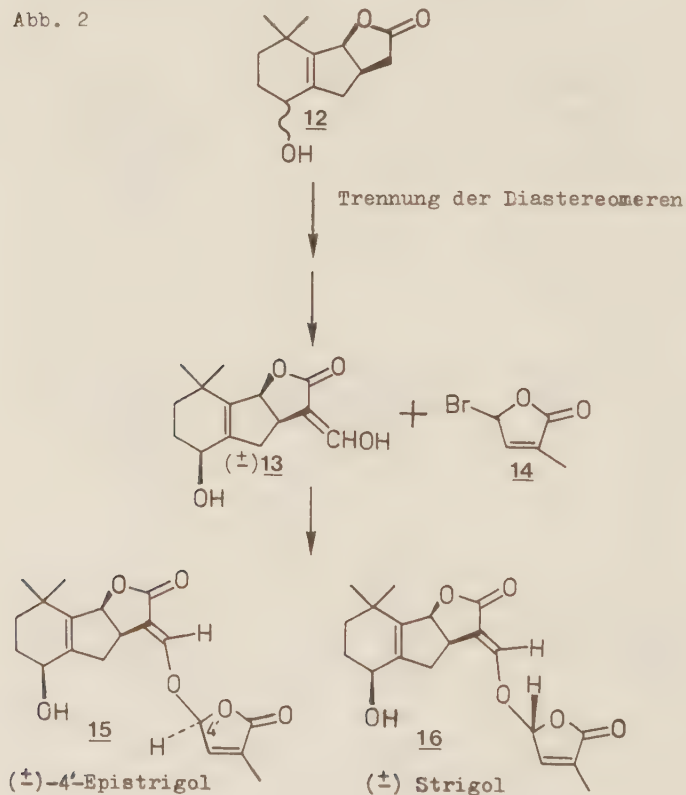
Abbildung 1 zeigt die wichtigsten Schritte der Sih - und Raphael - Synthesen, ausgehend von Vorstufen des Typs 2 bis zum Tricyclus 12 :

Abb. 1



Aus 12 ist durch Esterkondensation die Hydroxymethylen-
verbindung 13 zugänglich, aus der mit dem 4 - Brom-
butenolid 14 ($\pm$)-4'-Epistrigol (15) und ($\pm$)-Strigol
(16) hergestellt wurden ^{8,9}).

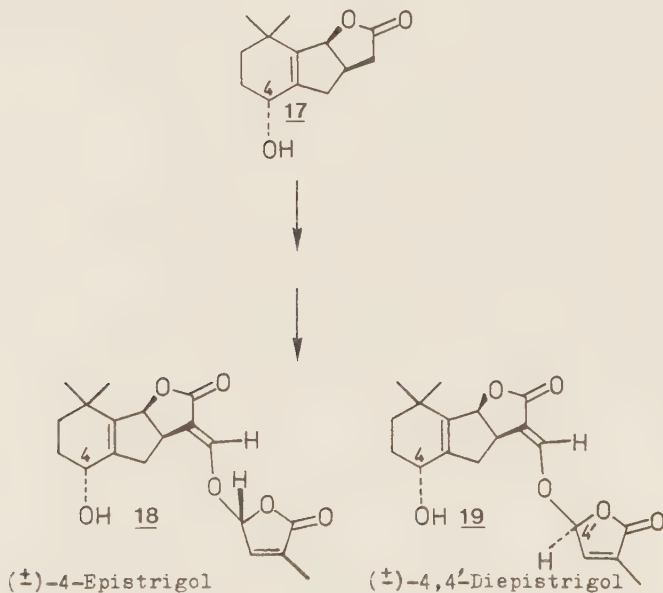
Abb. 2



Die Stereochemie bei der O-Alkylierung ist vom
Lösungsmittel abhängig ¹². Bei der Verwendung von
Hexamethylphosphorsäuretriamid erhielt Sih 90%
E-Isomeres.

Ausgehend vom Hydroxylacton 17 erhielt Sih die folgenden zu 15 und 16 4-epimeren Verbindungen:

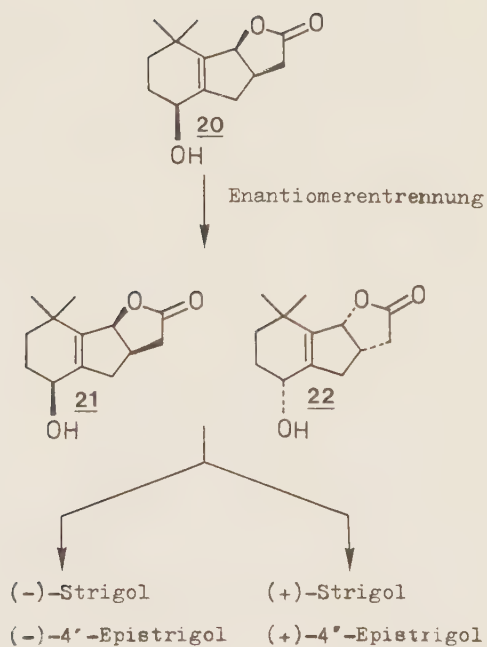
Abb. 3



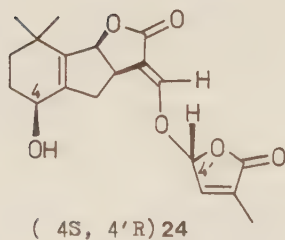
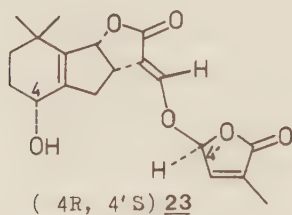
Die IR-, UV-, NMR- und Massenspektren von (±) Strigol und (±)-4'-Epistrigol sind im wesentlichen mit dem des natürlichen Strigol identisch.

Um die absolute Konfiguration des natürlichen (+)-Strigol zu bestimmen, wurde von Sih eine Enantiomerentrennung auf der Stufe des Hydro-lactons 20 mit (+)-3 β -Acetoxyandrost-5-en-17 β -carbonsäurechlorid durchgeführt. Darauf folgten die weiteren Umsetzungen wie in Abb. 2 dargestellt. Das linksdrehende Enantiomere des Enantiomerenpaares 21 und 22 lieferte bei der Synthese (-)-Strigol, dessen CD-Kurve die des optischen Antipoden des natürlichen Strigol war, sowie (-)-4'-Epistrigol. Das rechtsdrehende Enantiomere des Enantiomerenpaares 21 und 22 lieferte bei der Synthese (+)-4'-Epistrigol und (+)-Strigol, dessen CD-Spektrum identisch war mit dem des natürlichen (+)-Strigol (Abb. 4).

Abb. 4



Nach diesen Ergebnissen hat (+)-Strigol entweder 4R, 4'S oder 4S, 4'R Konfiguration. Letztlich führten diese Untersuchungen nicht weiter als die Röntgenstrukturanalyse.



Der Versuch, die absolute Konfiguration mit den Methoden von Nakanishi ¹³⁾ und Horeau ¹⁴⁾ zu bestimmen, führte zu widersprüchlichen Ergebnissen.

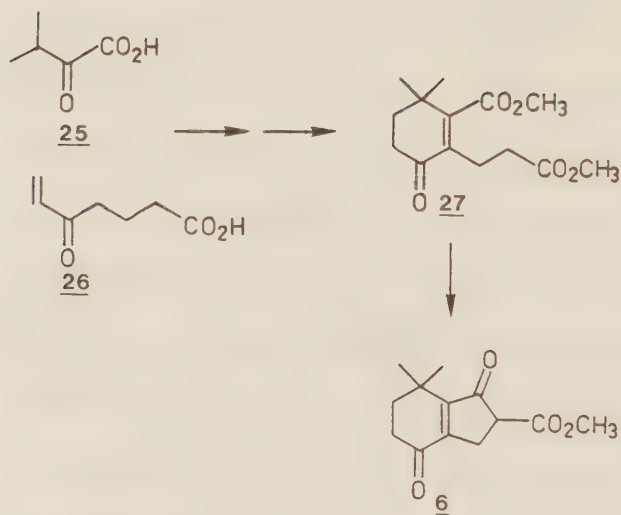
1.4 Synthesen von Partialstrukturen und Strigol-analogen

Es ist denkbar, daß der Schädling Striga so bekämpft wird, daß man Strigol oder strigolähnliche Substanzen in den Boden bringt, nach Keimung die jungen Strigapflanzen mit Herbiziden bekämpft und erst danach die Nutzpflanze aussät. Um diese Methode der Strigabekämpfung in geeignetem Maßstab unter verschiedenen Bedingungen und mit verschiedenen Wirtspflanzen ausprobieren zu können, müßten hinreichend große Mengen an Strigol oder Substanzen mit der gleichen Wirkung zur Verfügung stehen. Die bisher bekannten Synthesen sind zu aufwendig und damit zu teuer. Bisher sind eine Reihe von Versuchen unternommen worden, die Synthese von ($\pm$) Strigol zu optimieren oder Strigolanaloge mit gleicher biologischer Wirkung darzustellen.

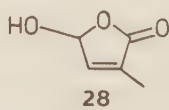
Von Dolby ¹⁵⁾ ist eine besonders effektive Synthese des β -Ketoesters 6 beschrieben worden, der Zwischenprodukt der ersten Totalsynthese von Verbindungen mit Strigolkonstitution (Sih 1974 ⁸⁾) ist.

Vergleiche Abb. 5.

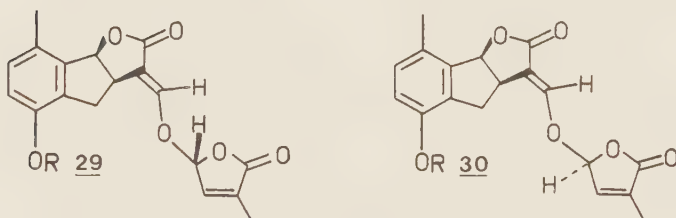
Abb. 5



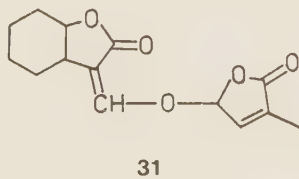
Als Teil einer umfangreicheren, bisher nur teilweise veröffentlichten Arbeit von Cooper und Dolby ¹⁶⁾ über Strigol und Strigolanalogue ist eine neue Synthese des Hydroxylactons 28 publiziert worden, das die Vorstufe des 4-Brombutenolids 14 ist.



Cook ¹⁷⁾ beschreibt die Synthese von aromatischen Strigolanalogen, die bis auf ein Kohlenstoffatom dasselbe Grundgerüst wie das natürliche Strigol besitzen. Es wurden die beiden Diastereomeren 29 und 30 als Racemate erhalten; sie sind, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, biologisch wirksam.

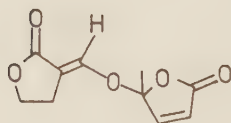


Von Johnson ^{18,19,20)} sind eine Reihe von einfachen Verbindungen dargestellt worden, die ebenfalls Strigol-Wirksamkeit haben, zum Beispiel 31:



Weitere Analoga des Strigols sind von Cassady ²¹⁾ im Hinblick auf die cytotoxische und Antitumorwirkung ^{22,23)} einer großen Anzahl von α -Methylen- γ -lactonen synthetisiert worden.

In vorläufigen Tests wurde für das Racemat 32 mit einer Strigol-Teilstruktur eine signifikante cytotoxische Wirkung gegen Helazellen nachgewiesen.

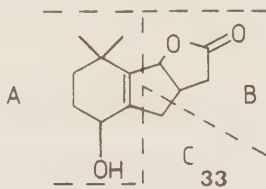


32

2 Allgemeiner Teil

2.1 Ziel der vorliegenden Arbeit

Wie in der Einleitung dargestellt wurde, ist es bisher nicht gelungen, die absolute Konfiguration des natürlichen (+)-Strigol zu bestimmen. Ziel dieser Arbeit war es, einen Beitrag zu der Lösung dieses Problems zu liefern. Endziel ist die Synthese eines Strigolenantiomeren auf einen Weg, der die Absolutkonfiguration beweist. Da sich optisch aktives Strigol bereits aus den Verbindungen 21 oder 22 hergestellt hat, ist es nur erforderlich, die Absolutkonfiguration einer dieser Verbindungen durch eine Synthese aufzuklären. 33 zeigt im Überblick das Synthesekonzept.



Der Teil A von 33 soll aus einem Dimethylcyclohexanderivat, der Teil B aus (S)-(-)-Äpfelsäure stammen. Der Teil C, eine C₁-Einheit soll entweder mit der (-)-Äpfelsäure oder mit dem Dimethylcyclohexanderivat verknüpft werden. Die Einzelheiten des Synthesepans werden in Kapitel 2.4 erläutert.

In Kapitel 2.2 werden die Überlegungen dargelegt, die Grundlage für die Ausarbeitung des Synthesepplans waren.

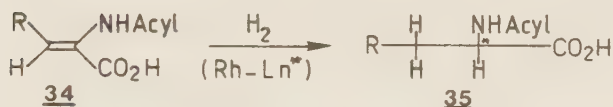
2.2 Zur chiral ökonomischen Synthese von Naturstoffen ²⁴⁾

Fast alle chiralen Naturstoffe liegen in optisch aktiver Form vor. Werden bei Naturstoffsynthesen Enantiomerengemische erhalten, so stellt man in den meisten Fällen fest, daß die biologische Wirksamkeit der Enantiomeren unterschiedlich ist; manchmal ist eines sogar vollkommen unwirksam. So ist es besonders bei der Synthese von pharmazeutisch verwerteten Naturstoffen oder abgewandelten Strukturen wichtig, zu enantiomerenreinen Produkten zu gelangen.

Bis vor kurzem wurde dies durch Racematspaltung erreicht. Dieses ist aber sehr unwirtschaftlich, da mindestens die Hälfte der Substanz dabei verloren geht; außerdem können bei der Abfallbeseitigung ökologische Probleme entstehen. Eine Möglichkeit, chiral ökonomische Totalsynthesen durchzuführen, ist die komplette Transformation eines prochiralen Ausgangsmaterials

zum angestrebten Enantiomeren durch eine enantio-
differenzierende Reaktion ^{25,26)} mit einem optisch
aktiven Hilfsstoff (vergleiche zum Beispiel Abb. 6).

Abb. 6

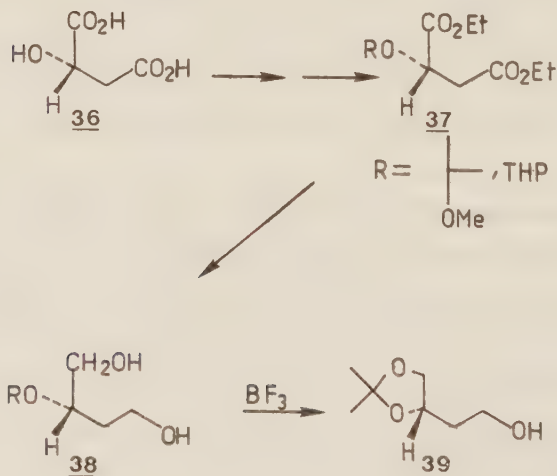


Oder man baut das Zielmolekül ausgehend von einer
optisch aktiven Verbindung auf. Falls Reaktionen
an einem oder mehreren Chiralitätszentren statt-
finden, müssen sie natürlich stereospezifisch sein.
Als Ausgangsmaterialien kommen im wesentlichen billige
Naturstoffe, die bereits enantiomerenrein vorliegen,
in Frage: "chiral pool". Es sind bereits viele kom-
plizierte Synthesen bekannt, die von derartigen
optisch aktiven Ausgangsstoffen, wie: Milchsäure,
Äpfelsäure, Kohlenhydraten, Aminosäuren und ähnlichen
Verbindungen ausgehen. Besonders sei auf die Natur-
stoffsynthesen eingegangen, in denen (S)-(-)-Äpfel-
säure als Ausgangsmaterial gewählt wurde, da diese
Verbindung auch in der vorliegenden Arbeit als
optisch aktive Komponente benutzt wurde.

2.3 (S)-(-)-Äpfelsäure als Ausgangsmaterial für die Synthese optisch aktiver Verbindungen

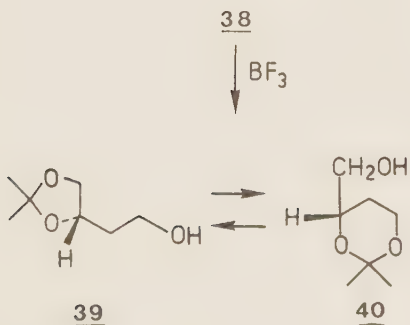
Von grundlegender Bedeutung ist die Synthese von (S)-1,2,4-Butantriol aus (-)-Äpfelsäure, das nach einem Verfahren von Feit und Nielsen ²⁷⁾ leicht zugänglich ist. Die säurekatalysierte Umsetzung zum (S)-1,2-Isopropylidenbutan-1,2,4-triol 39 wurde zum ersten Mal von Corey ²⁸⁾ beschrieben und später von mehreren Autoren für Synthesen verwendet (Abb.7).

Abb.7



Um auszuschließen, daß sich bei der Cyclisierung auch das sechsgliedrige Acetonid 4o gebildet hat, wurden von Nakanishi ²⁹⁾ NMR-Studien unternommen. Wie erst seit kurzem (Nov. 1982) bekannt ist ³⁰⁾, hatte Nakanishi das falsche Shiftreagenz benutzt. Erst die Verwendung von Eu (hfc)₃ ³¹⁾ zeigte, daß auch 4o vorhanden ist. Weitergehende Untersuchungen ergaben ³⁰⁾, daß 4o das kinetische Produkt ist und 39 das thermodynamische Produkt; im Gleichgewicht liegt 4o zu 10% vor. In allen bisher beschriebenen Synthesen ausgehend von 39 ist also eine Substanz verwendet worden, die zu wenigstens 10% mit 4o unreinigt war.

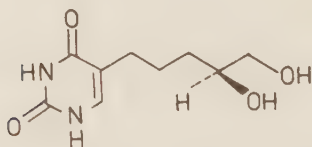
Abb. 8



Von Masamune und Sharpless ³²⁾ wurde 39 dargestellt und als Vergleichssubstanz zur Bestimmung der absoluten Konfiguration eines unter Verwendung der Epoxidierungs-Methode von Sharpless hergestellten Produktes benutzt.

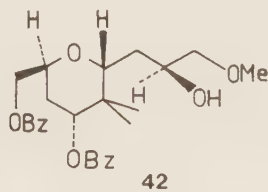
Corey setzte 39 ein zur Synthese der Prostaglandine E_3 und $F_{3\alpha}$ ²⁸⁾ und zur Synthese von (S)-12-Hydroxy-5,8,14-cis-10-transeicosatetraensäure (Samuelson's HETE), einem biologisch wichtigen Metaboliten der Arachidonsäure ³³⁾.

Von Nakanishi ²⁹⁾ wurde (S)-(+)-5-(4',5'-Dihydroxypentyl)uracil 41 dargestellt, eine Base, die Thymin in Bakteriophagen-DNA ersetzen kann. Durch die Synthese, ausgehend von (-)-Äpfelsäure durch chiralitätserhaltende Schritte konnte die bisher unbekannte absolute Konfiguration bestimmt werden.

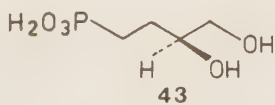


41

Pederoldibenzoat 42, eine Synthesevorstufe von Pederin, dem Sekret eines ostafrikanischen Käfers, das die Proteinbiosynthese und die Mitose hemmt, wurde aus 39 in optisch aktiver Form erhalten ³⁴⁾.



Die Substanz 43 mit bakteriostatischer Wirkung ließ sich in optisch aktiver Form ebenfalls aus 39 darstellen ³⁵⁾.

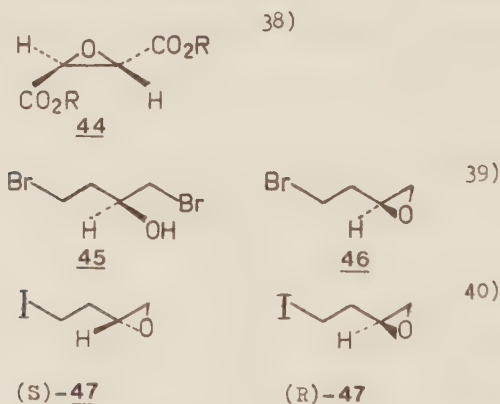


Synthesebausteine, aus denen das Polyetherantibiotikum Monensin aufgebaut worden ist, wurden ebenfalls aus 39 erhalten ³⁶⁾.

Ergänzend sei noch eine Arbeit von Mori ³⁷⁾ erwähnt, der aus (+)-Äpfelsäure den optischen Antipoden von 39 dargestellt hat und zur Ipsdienolsynthese verwendete.

Es gibt neuerdings Arbeitsgruppen, die sich mit der Herstellung kleiner chiraler Fragmente beschäftigen, die beim Aufbau komplexer chiraler Moleküle als Ausgangssubstanzen eingesetzt werden können. Es handelt sich um eine Modifizierung der Substanzen, die im "chiral pool" vorliegen, um deren Anwendungsbereich zu erweitern. Von (-)-Äpfelsäure ausgehend wurden zum Beispiel folgende chiralen Fragmente beschrieben:

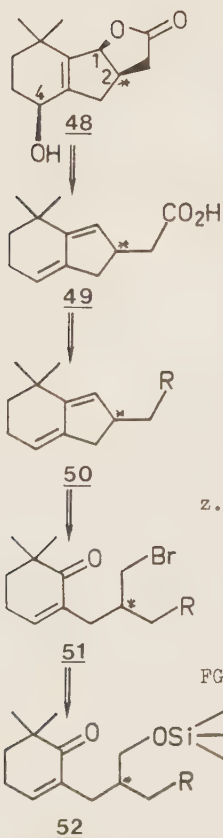
Abb. 9



46 wurde in einer Synthese von optisch aktivem Pyrenophorin und Vermiculin eingesetzt ⁴¹⁾.

2.4 Syntheseplan für die Synthese von optisch aktivem Strigol mit bekannter Absolutkonfiguration

Abb. 10

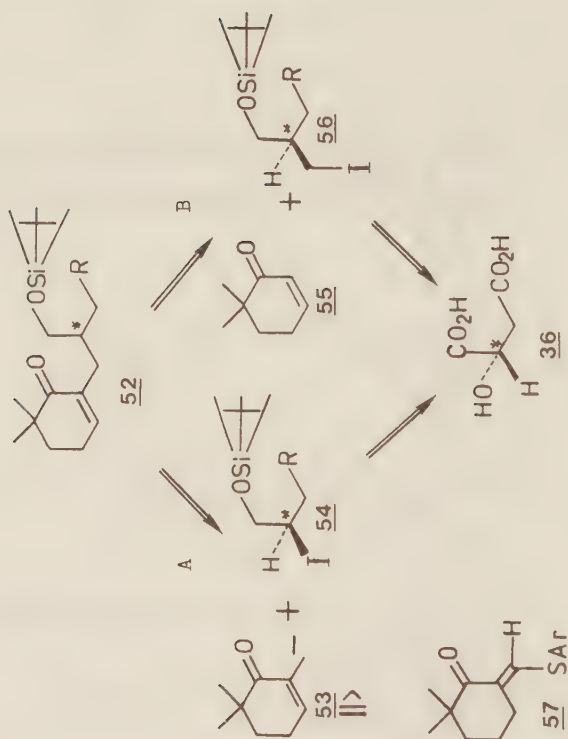


Die Zeichnung zeigt die
relative Konfiguration

z.B. retro-Wittig Reaktion

weiter siehe Abb. 11

Abb. 11



Aus 48 läßt sich Strigol (1) durch bekannte Schritte aufbauen ^{8,9)}. In 48 entspricht C-2 dem C-2 der (-) Äpfelsäure (36), die als Ausgangsprodukt verwendet wird ("chiral pool"-Synthese). Alle Zwischenprodukte besitzen dann bekannte Absolutkonfiguration, wenn die Substitutionsreaktionen an C-2 im Verlauf der Synthese unter Inversion verlaufen. Es soll versucht werden, den letzten Schritt der Synthese so zu führen, daß alle noch fehlenden Bindungen in einem Schritt erzeugt werden. Dabei würde die Konfiguration an C-2 die relative Konfiguration an C-1 und C-4 induzieren. Durch eine Synthese nach dem diskutierten Schema wäre die Absolutkonfiguration von 48 und damit auch die von Strigol (1) ermittelt.

C-3 im Zielmolekül 48 entspricht dem Kohlenstoff der exo-Methylengruppe von 57; bei Weg A wird dieses Kohlenstoffatom also auf der Dimethylcyclohexanonstufe eingebaut. Dann soll die Verknüpfung mit dem C₄-Gerüst der (-)-Äpfelsäure (36), die zu 54 modifiziert wurde ⁴²⁾, erfolgen. Der Vinyläthoether 57 ist nach Literaturvorschriften ⁴³⁾ zugänglich.

Bei Weg B soll die C₁-Einheit an das C₄-Gerüst der Äpfelsäure angefügt werden (36 → → 56). Die Verknüpfung von 56 mit einem geeigneten Cyclohexanonderivat führt zu 52 mit allen Kohlenstoffatomen des Endziel-moleküls 48.

3 Umsetzungen nach Weg A des Syntheseplans

3.1 Allgemeines zur Chemie von Thiovinylverbindungen

Im Syntheseplan wurde als Syntheseäquivalent von 53 Marinos ⁴³⁾ Thiomethylenketon 57 vorgeschlagen.

Aryl- und Alkylthiomethylenverbindungen wurden schon häufig für Synthesen verwendet ^{44,45)}. Für die präparative Arbeit mit Vinylsulfiden von Bedeutung ist, daß diese Verbindungen sich sehr leicht deprotonieren lassen. Das resultierende Carbanion gehört zu der gut untersuchten Klasse der heteroatomstabilisierten Vinylanionen ^{44,45)}.



Y = C, O, S

X = OR, SR, SOR, SeR, NRR', Halogen, SiR₃

In der Serie Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel ist Schwefel der beste Aktivator; dieses wird erklärt durch σ -d Überlappung, die den stärkeren induktiven Effekt des elektronegativeren Sauerstoffs überkompensiert ⁴⁶⁾. Eine bekannte Nebenreaktion bei der Deprotonierung von Vinylsulfiden mit Alkylolithiumverbindungen ist die Addition des Metallisierungsreagenzes an die Doppelbindung ⁴⁷⁾. Die Anwendung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) läßt aber ausschließlich das Vinyl-

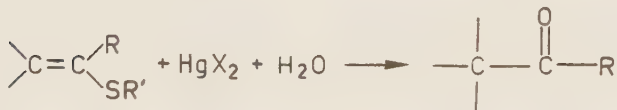
anion entstehen ^{48,49,50}). Neuerdings steht eine weitere Methode zur Darstellung metallierter Vinylthioether zur Verfügung ⁴⁵): die Transmetallierung der entsprechenden α - Zinnsubstituierten Vinylsulfide.



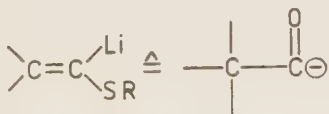
Die entstehenden Vinylsulfidanionen reagieren im allgemeinen gut mit Aldehyden, Ketonen, Epoxiden, Alkylhalogeniden und weiteren Elektrophilen wie Kohlendioxid und Chlortrimethylsilan ⁴⁴).

Die Hydrolyse von Vinylsulfiden ist eine bekannte Reaktion ^{51,52})

Abb. 12

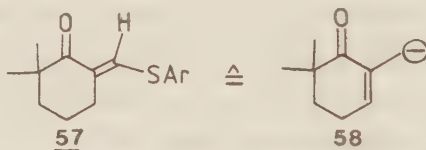


Daraus ergibt sich, daß metallierte Thiovinylverbindungen als Acylanionenäquivalente eingesetzt werden können ^{53,48}):

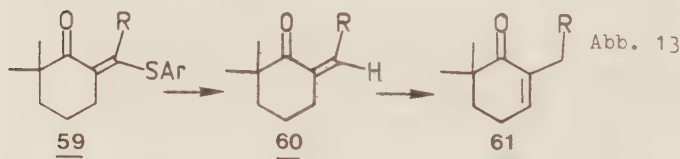


Hier liegt demnach eine Reaktivitätsumpolung vor. ^{54,55,56,57})

Die normale Reaktivität des Kohlenstoffs in der Carbonylfunktion wird umgekehrt, es wird somit eine Verknüpfung dieses Kohlenstoffatoms mit Elektrophilen möglich. Das von mir eingesetzte Arylthiomethylenketon 57 kann außerdem, wie in der Synthese geplant, als Homoenolationenäquivalent ⁵⁸⁾ verwendet werden.

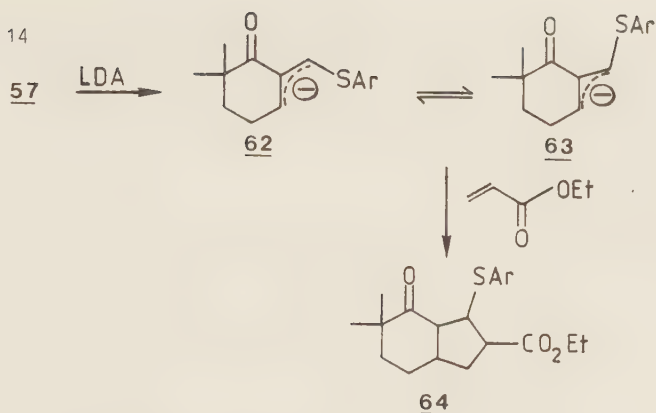


Die Umwandlung von alkyliertem 59 zu 61 ließe sich vermutlich mit bekannten Reaktionen durchführen:



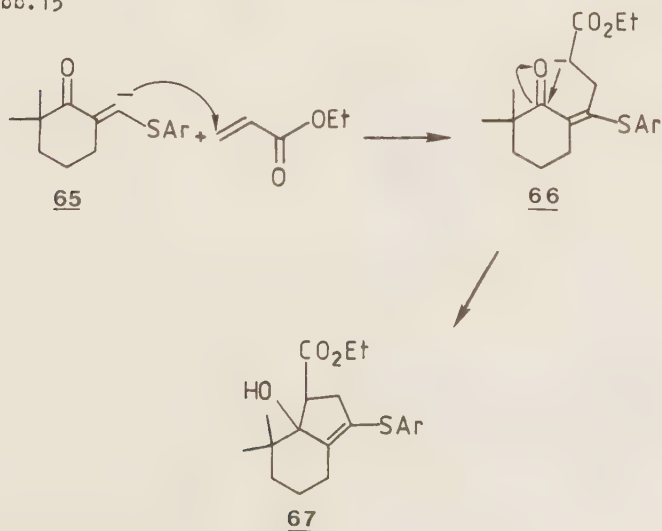
Marino hatte zunächst angenommen, daß 57 zu 62 und 63 mit Lithiumdiisopropylamid deprotoniert wird und dem bei Reaktion mit Ethylacrylat gebildeten Produkt die Struktur 64 zugeschrieben ⁴³⁾. (vergleiche Abb. 14)

Abb. 14



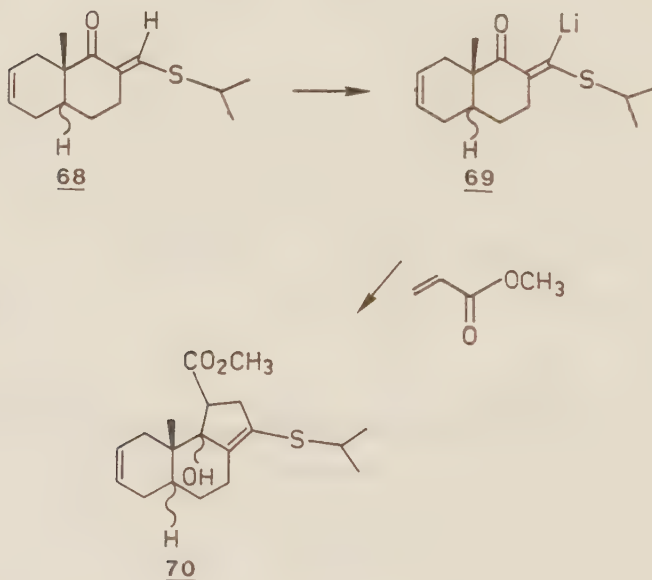
Die röntgenstrukturanalytische Untersuchung ⁵⁹⁾ des nach Umsetzung mit Ethylacrylat entstandenen Produktes bewies aber die Struktur 67; folglich mußte das Vinylproton abstrahiert worden sein (Abb. 15).

Abb. 15



In einer neueren Arbeit ⁶⁰⁾ beschreibt auch Marino, daß die Lithiierung bei dem zu 57 analogen 68 zu einem Vinylanion führt, das mit Methylacrylat zu 70 abreagiert (Abb 16).

Abb. 16

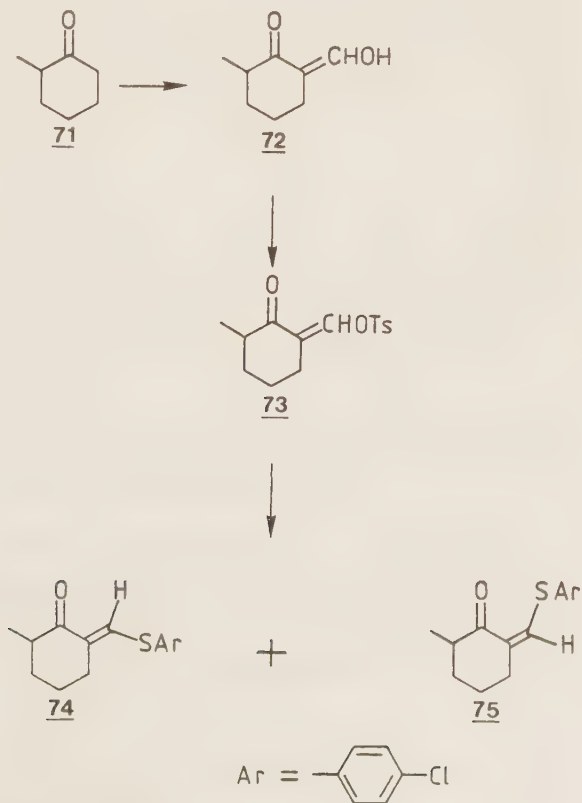


3.2 Darstellung und Eigenschaften des Thioenol- ethers 57

3.2.1 Darstellung und Isomerenverhältnis von 74 und 75

Ausgehend von 2-Methylcyclohexanon (71) wurde nach einem bekannten Verfahren ⁶¹⁾ die Methlenhydroxyverbindung 72 hergestellt, die ohne weitere Reinigung in einem Eintopfverfahren ⁶²⁾ zu 74 und 75 umgesetzt wurde (Abb. 17).

Abb. 17



Das Vorliegen der Stereoisomeren 74 und 75 konnte aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches geschlossen werden. In CCl_4 -Lösung wurden zwei sehr nahe beieinanderliegende Methyldoublets mit unterschiedlicher Intensität beobachtet, in C_6D_6 -Lösung waren auch zwei Vinylprotonensignale bei ca. $\delta = 7.8$ und 6.6 erkennbar. Aus dem Integrationsverhältnis der Signale wurde auf ein Massenverhältnis von 4:1 geschlossen.

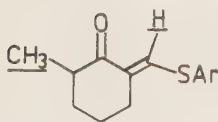
Um zu bestimmen, welches der Isomeren Hauptkomponente und welches Nebekomponente war, wurden von dem Gemisch ^1H -NMR-Spektren in Gegenwart steigender Mengen des Verschiebungsreagenzes $\text{Eu}(\text{fod})_3$ ⁶³⁾ aufgenommen. Die Stärke der Wechselwirkung zwischen Substrat und Verschiebungsreagenz hängt von der Lewisbasen-Stärke des Substrates ab. Man weiß, daß funktionelle Gruppen, die Schwefel enthalten (Ausnahme Sulfoxide) sehr schwache Donoren sind und in polyfunktionellen Molekülen die Komplexbildung von Verschiebungsreagentien fast ausschließlich nicht am Schwefel, sondern an anderen Heteroatomen stattfindet.

Bei Ketonen ist die Komplexbildungskonstante größer als bei Ethern ⁶⁵⁾, bei diesen wiederum größer als bei Thioethern ^{66,67)}, so daß man davon ausgehen kann, daß die Wechselwirkung des Verschiebungsreagenzes mit 74 und 75 mit dem Carbonylkohlenstoff und nicht mit dem Schwefelatom stattfindet.

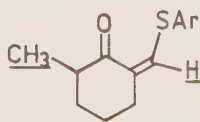
Die Vermessung einer Probe des Gemisches 74 und 75 mit steigenden Mengen Verschiebungsreagenz ergab die in Tab. 1 und Abb. 18 dargestellten Ergebnisse:

Tab. 1

	CHCl ₃ δ	+0.1 Äquiv. VR [*] δ	$\Delta\delta$	+0.2 Äquiv. VR [*] δ	$\Delta\delta$
CH ₃ -E	1.13	2.23	1.10	3.00	1.87
CH ₃ -Z	1.15	1.50	0.35	1.77	0.62
H-E	7.32	9.22	1.90	10.56	3.24
H-Z	6.57	6.88	0.31	-**	-



E-Stereoisomeres



Z-Stereoisomeres

* VR: Verschiebungsreagenz

** konnte nicht zugeordnet werden

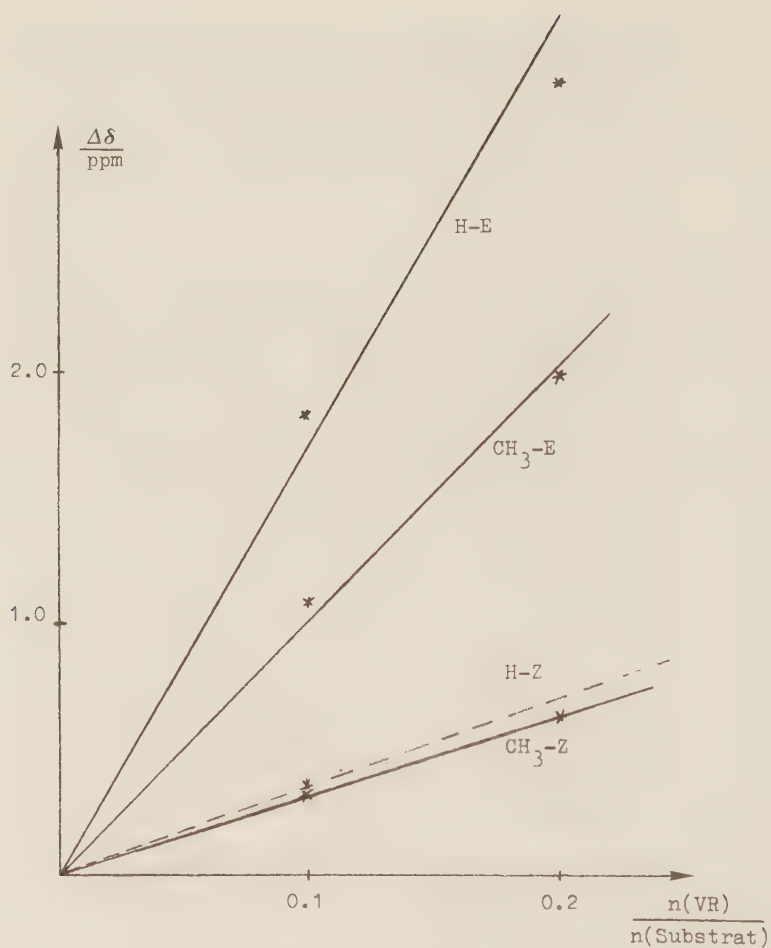


Abb. 18: Induzierte paramagnetische Verschiebung
gegen das Verhältnis Verschiebungsreagenz/ Substrat
aufgetragen

Die Steigung der Verschiebungsgeraden für die Signale des Vinylprotons und der Methylgruppe des einen Stereoisomeren sind größer als die des anderen Isomeren. Daraus ergibt sich, daß die Komplexierungskonstante bei der zuerst erwähnten Verbindung größer ist, als bei dem Isomeren mit den kleineren Steigungen der Verschiebungsgeraden. Unter der Annahme, daß die zusätzlichen sterischen Wechselwirkungen bei dem Z-Isomeren eine Annäherung des Verschiebungsreagenzes an die Komplexierungsstelle erschweren und somit eine kleinere Komplexierungskonstante resultiert, kann man die Signale der Verbindung, die eine kleinere Steigung bei der Auftragung (Abb. 18) ergeben, dem Z-Stereoisomeren 75 zuordnen.

Um den Einfluß der für beide Stereoisomeren unterschiedlichen Komplexierungskonstanten zu eliminieren, wurden die induzierten paramagnetischen Verschiebungen $\Delta\delta$ (bei Zusatz von 0.1 Äquivalent Verschiebungsreagenz) der Vinylprotonen bezogen auf $\Delta\delta$ der Signale der entsprechenden Methylgruppen als internem Standard ($\Delta i = 100$) verglichen (siehe Tab. 2)

Tab. 2

	$\Delta\delta$	Δi
CH ₃ -E	1.10	100
H-E	1.90	173
CH ₃ -Z	0.35	100
H-Z	0.31	89

Aus Tab. 2 ergibt sich, daß das Verschiebungsreagenz bei dem Stereoisomeren, dessen Signale bei der Auftragung in Abb. 18 Verschiebungsgeraden mit größerer Steigung ergeben, zu einer wesentlich größeren induzierten paramagnetischen Verschiebung für das Signal des Vinylprotons relativ zu der der Methylgruppe führt, als bei dem anderen Stereoisomeren.

Da man annehmen kann, daß das Verschiebungsreagenz mit beiden Isomeren 74 und 75 nur an der Seite des Moleküls, an der sich die Carbonylfunktion befindet, komplexiert (vergleiche Seite 32), muß man diesem Isomeren die Struktur 74 zuordnen.

Beide Argumentationen führen also zum gleichen Ergebnis.

Aus der Integration der Signale der Vinylprotonen ergibt sich, daß zu 80 % das E-Isomere 74 und zu 20 % das Z-Isomere 75 gebildet worden ist.

3.2.2 Darstellung und Isomerenverhältnis der E- und Z-Isomeren 57 und 76

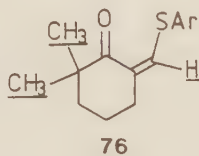
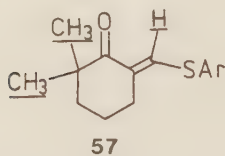
Die Methylierung des Isomerengemisches 74 und 75 erfolgte nach einem bekannten Verfahren ⁶²⁾.

Bei der chromatographischen Trennung des Reaktionsgemisches konnten beide Isomere, von denen eines nach Abdestillieren des Lösungsmittels auskristallisierte, in reiner Form erhalten werden. Es wurden 82 % flüssiges und 18 % kristallines Produkt erhalten. Das ¹H-NMR-Signal des Vinylprotons des kristallinen Isomeren lag, in CDCl₃ gemessen, bei $\delta = 7.33$. Dies widerspricht den Angaben von Marino ⁴³⁾, der bei der gleichen Reaktionsfolge das Auftreten von Isomeren nicht erwähnt, nur eine kristalline Verbindung beschreibt, der er die Struktur 57 zuordnet und für die er eine ¹H-NMR-Signallage von $\delta = 7.5$ für das Vinylproton in CDCl₃ angibt. Der von Marino angegebene Schmelzpunkt stimmt mit dem von mir für das kristalline Isomere gemessenen überein. Marino gibt also für sein Produkt das ¹H-NMR-Spektrum des flüssigen Hauptproduktes und den Schmelzpunkt der kristallinen Nebenkompente an.

Um die Konfiguration der Isomeren aufzuklären, wurden von jedem Isomeren $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in Gegenwart von 0.1 Äquiv. Verschiebungsreagenz $\text{Eu}(\text{fod})_3^{63)}$ aufgenommen (Tab. 3)

Tab. 3

	CDCl_3	+0.1 Äquiv. $\text{Eu}(\text{fod})_3$	
	δ	δ	$\Delta\delta$
Vinyl-H(flüssig)	7.33	8.08	0.75
Vinyl-H(krist.)	6.62	6.96	0.34



Wegen der weitgehenden Ähnlichkeit der dimethylierten Produkte 57 und 76 mit den Edukten 74 und 75 ist auch hier wegen der zusätzlichen sterischen Wechselwirkung mit der Thioarylfunktion bei dem Z-Isomeren eine kleinere Komplexierungskonstante für den Komplex Substrat/Verschiebungsreagenz zu erwarten als bei dem E-Isomeren. Daraus würde eine kleinere induzierte Verschiebung für das Signal des Vinylprotons des Z-Isomeren resultieren. Dieses ist bei dem kristallinen Isomeren der Fall.

Um auch hier den Einfluß der unterschiedlichen Komplexierungskonstanten zu eliminieren, wurden die induzierten paramagnetischen Verschiebungen $\Delta\delta$ der Vinylprotonen bei Zusatz von 0.1 Äquivalent Verschiebungsreagenz bezogen auf $\Delta\delta$ der Signale der Methylprotonen als internem Standard verglichen (Tab. 4).

Tab. 4

	$\Delta\delta$	Δi
CH ₃ (krist.)	0.42	100
Vinyl-H(krist.)	0.34	81
CH ₃ (flüss.)	0.55	100
Vinyl-H(flüss.)	0.75	136

Also muß dem flüssigen Isomeren die E-Konfiguration 57 und dem kristallinen Isomeren die Z-Konfiguration 76 zugeordnet werden.

Die Zuordnung der Strukturen stimmt mit Ergebnissen von H. Hassner und T.C. Mead ⁶⁸⁾ überein, die für die isomeren 2,2-Diphenyl-6-benzyliden-cyclohexanone Vinylsignallagen von $\delta = 6.33$ für das cis- und $\delta = 7.0-7.5$ für das trans-Isomere angaben.

3.2.3 Deprotonierung und Isomerisierung von 57

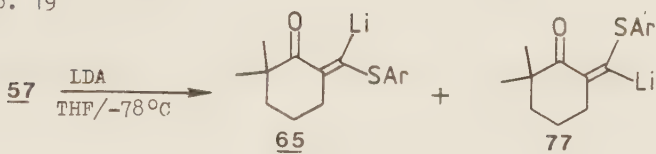
Das reine flüssige Isomere 57 wurde eine Stunde lang bei -78°C mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran umgesetzt. Eine Probe wurde zu überschüssigem D_2O gegeben und aufgearbeitet. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte, daß zu wenigstens 80 % das Vinylproton durch Deuterium ersetzt worden war. Bei einem analogen Versuch war nach dreistündiger Umsetzung kein undeuterierter Vinylthioether mehr nachweisbar. Die Abstraktion des Protons erfolgt also schon bei -78°C vollständig nach höchstens drei Stunden.

Marino ⁴³⁾ gibt Reaktionszeiten von einer Stunde bei -78°C gefolgt von drei Stunden bei -30°C an. Wie die oben erwähnten Ergebnisse zeigen, ist das Erwärmen auf -30°C nicht notwendig.

Die dünnenschichtchromatographische Untersuchung wies darauf hin, daß im Reaktionsgemisch sowohl das deuterierte E-Isomere 57 als auch das deuterierte Z-Isomere 76 vorlagen. Es wurde zu den Reaktionsansätzen nach einer beziehungsweise drei Stunden Reaktionszeit bei -78°C gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung gegeben. So ergab das ^1H -NMR-Spektrum nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches in beiden Fällen ein Isomerenverhältnis von E-Isomeres 57/Z-Isomeres 76 = 85/15. Also hat bei -78°C in Tetra-

hydrofuran bereits eine Isomerisierung stattgefunden (Abb. 19)

Abb. 19



Der gleiche Versuch wurde in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Hexamethylphosphorsäuretriamid durchgeführt. Es konnte dünnschichtchromatographisch nach einer Stunde Reaktionszeit bei -78°C im Reaktionsgemisch nur 57 nachgewiesen werden. Auch nach einer Stunde bei -30°C war nur 57 nachweisbar. Wie aber die Umsetzungen mit Methyljodid zeigen (vergl.

Kap. 3.3.2) muß bei 23°C auch 77 vorliegen.

Überraschend war, das auch 57 selbst in stark verdünnter Methylenchloridlösung nicht konfigurationsstabil war. Eine Lösung von reinem 57 wies nach fünf Tagen (Raumtemperatur, Lichteinfluß) ein Isomerenverhältnis von $\frac{\text{57}}{\text{76}} = 70/30$ auf. Diese Umlagerung wurde nicht weiter untersucht. Im folgenden Kapitel werden einige Beispiele für die Isomerisierung von Vinylanionen und Vinylthioethern zitiert.

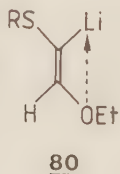
Allgemeines zur Isomerisierung von Thiovinylethern und analogen Verbindungen

In der Literatur wurden viele, das Vinylstruktur-element enthaltende Verbindungen beschrieben, die nach Überführung in das Vinylanion zum sterisch weniger gehinderten oder durch elektronische Wechselwirkungen energetisch günstigeren Stereoisomeren isomerisieren.

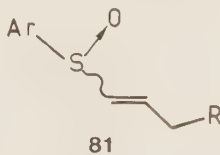
Knorr ⁶⁹⁾ hat die Isomerisierung von Vinylolithiumverbindungen untersucht:



Vlattas ⁷⁰⁾ gibt an, daß ein cis/trans-Gemisch (35:65) von RSCH=CHOEt nach Deprotonierung mit tert. Butyllithium bei -70°C in Tetrahydrofuran zu 95 % in der trans-Form 80 vorliegt.

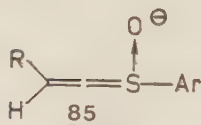
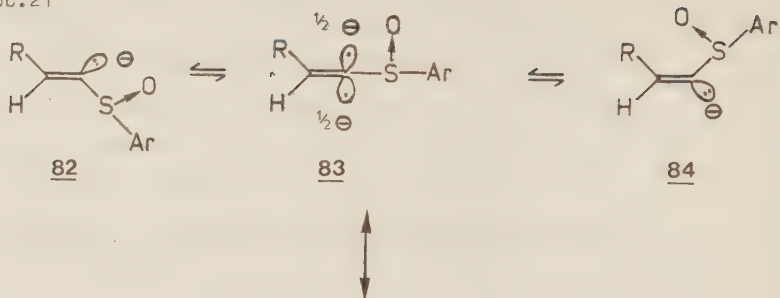


Die Lage des Gleichgewichtes wird hier wahrscheinlich von elektrostatischen Faktoren bestimmt. Von Schmidt ^{71,72)} wurden ähnliche Gleichgewichte beschrieben. Von Okamura ⁷³⁾ und Posner ⁷⁴⁾ wurde die cis-trans-Isomerisierung von Arylsulfinylalkenverbindungen untersucht. Eingesetzt wurden Verbindungen vom Typ 81, die mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei -100°C umgesetzt wurden.



Quenchversuche mit Wasser und deuteriertem Wasser zeigten, daß ausschließlich in α -Stellung des Sulfoxids deprotoniert wird. Bei eingesetztem E- und Z-Edukt im Verhältnis 1:1 ergab sich ein deuteriertes Produkt, in dem zu mehr als 90 % E-Isomeres vorlag. Dieser Isomerisierungsgrad war bei -100°C bereits nach drei Minuten erreicht. Für den Mechanismus wählte Okamura ⁷³⁾ folgende Formulierung (Abb 21).

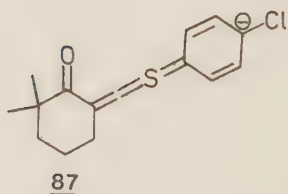
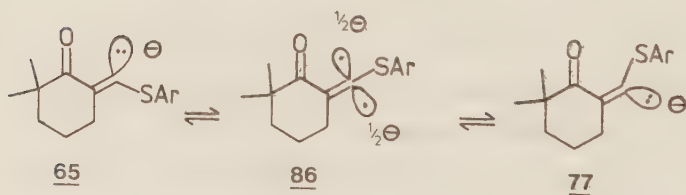
Abb. 21



Eine analoge Darstellung für die Isomerisierung

65 $\rightleftharpoons$ 77 ist:

Abb. 22

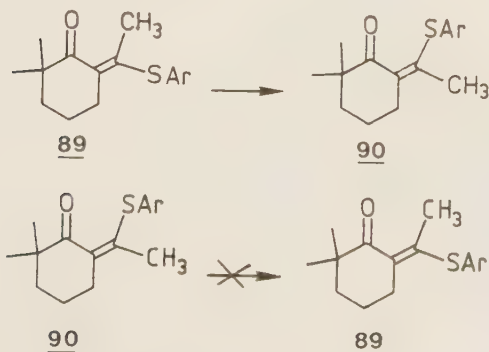


Es ist bekannt ⁷⁵⁾, daß Thioenolether nicht nur als Carbanion, sondern auch als neutrales Molekül, zum Beispiel in Gegenwart von Säure oder von freiem Halogen (aus verunreinigten Halomethansolventien) isomerisieren können; dasselbe ist bei Bestrahlen mit Tageslicht beobachtet worden. Zur Erklärung nimmt Schlosser ⁷⁵⁾ an, daß bei dem untersuchten System 88 photolytisch katalytische Mengen Diphenylsulfid ⁷⁶⁾ erzeugt worden sei könnten.



88

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen konnte auch bei 57 in stark verdünnter Lösung Isomerisierung beobachtet werden. Interessant ist ferner, daß eine Probe von flüssigem 89 (vergl. Kap. 3.3) nach zweijähriger Aufbewahrung im Kühlschrank Spuren von 90 aufwies, während reines kristallines 90 keine Isomerisierung zeigte (Abb. 23)

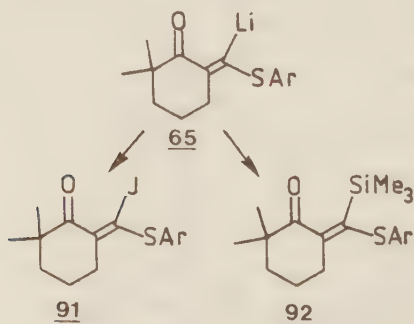


3.3 Umsetzung des aus 57 gebildeten Anions mit Elektrophilen

3.3.1 Umsetzung mit Iod, Benzaldehyd und Chlortrimethylsilan

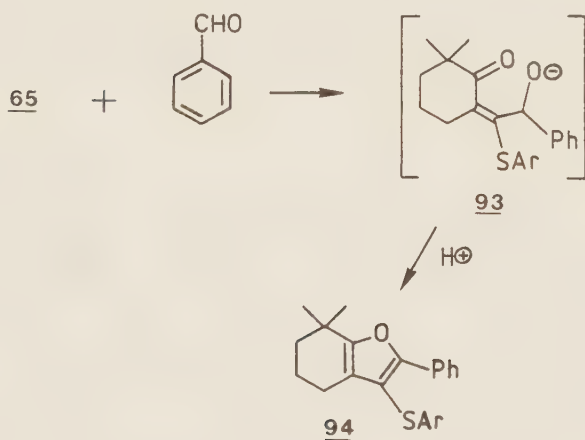
Bisher war aus den oben (vergl. Kap. 3.1) geschilderten Untersuchungen von Marino ^{43,60)} nur bekannt, daß 65 beziehungsweise 77 mit Acrylsäureestern 1,4-Additionen eingehen. Um weiteren Einblick in die Reaktivität von 65 zu erhalten, wurde zunächst mit einigen sehr reaktiven Elektrophilen umgesetzt. Aus den Vinylolithiumverbindungen wurden die entsprechenden Vinyljodide bereits von Seebach ⁷⁷⁾ hergestellt. Das Anion von 57 ergab mit elementarem Iod mit 31 % Ausbeute das Iodid 91. Die Umsetzung mit Chlortrimethylsilan lieferte 92 (32 %):

Abb. 24



Das bei der Reaktion mit Benzaldehyd primär gebildete 93 wurde nicht isoliert; es cyclisierte schon nach kurzem Behandeln mit p-Toluolsulfonsäure zu 94, das mit 42 % Ausbeute erhalten wurde (Abb. 25).

Abb. 25

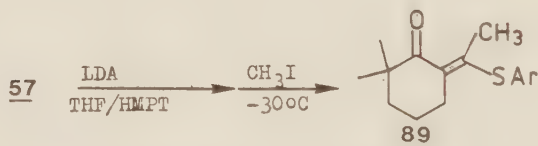


3.3.2 Umsetzungen mit Methyliodid

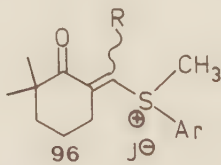
Während die in Kap. 3.3.1 geschilderten Umsetzungen glatt verliefen, verliefen die Alkylierungsreaktionen unbefriedigend.

Zunächst wurde das Anion von 57 mit Methyliodid abgefangen, um an diesem sehr einfachen System die Bedingungen für eine Alkylierung zu erproben. Die Ausbeuten an methyliertem 57 waren im allgemeinen nicht hoch; es wurden höchstens 53 % E-Produkt 89 erhalten.

Abb. 26

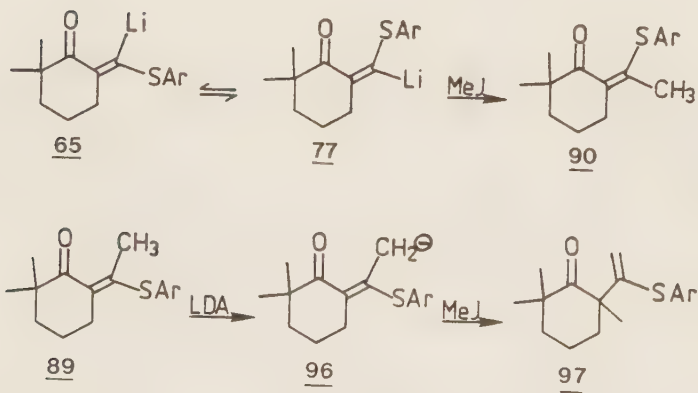


Auf den Einsatz größerer Mengen an Methyliodid wurde verzichtet, um die Bildung des Sulfoniumsalzes 96 zu vermeiden.



Ließ man das Reaktionsgemisch auf 23°C erwärmen und arbeitete dann auf, so ergab sich ein komplexes Gemisch, das neben 89 und 57 auch das Z-Produkt 90 und das Z-Edukt 76 enthielt, sowie 97, das Produkt einer zweifachen Methylierung, dessen Bildung zum Beispiel aus 89 über 96 leicht verständlich ist (Abb. 27).

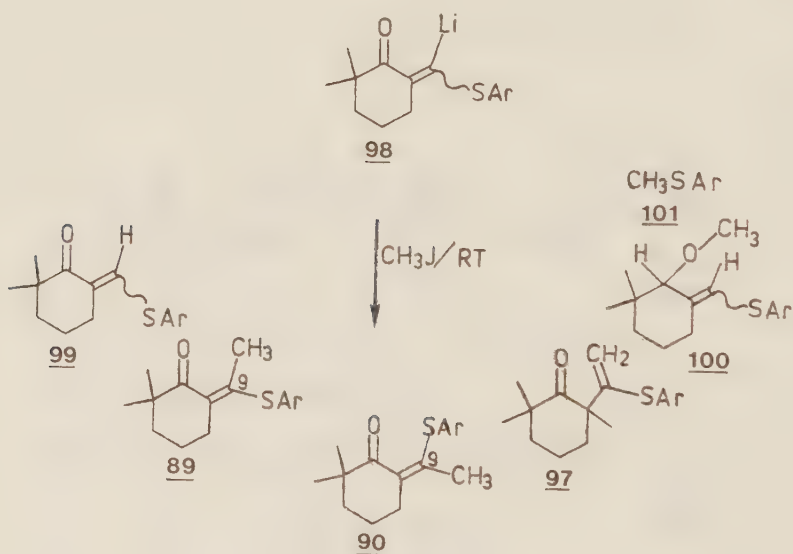
Abb. 27



Ferner wurde noch 100 isoliert, das durch Reduktion und anschließende Etherbildung entstanden sein muß und der Thioether 101.

Somit ergibt sich zusammenfassend für dieses Experiment (Abb. 28):

Abb. 28



Die Konfigurationszuordnung bei 89 und 90 gründet sich wieder auf ^1H -NMR-Spektren, die in Gegenwart des Verschiebungsreagenzes $\text{Eu}(\text{fod})_3^{63)}$ aufgenommen wurden.

Für die flüssige Hauptkomponente 89 ergab sich das in Tab. 5 zusammengefaßte Ergebnis.

	CHCl_3	+0.1 Äquiv. $\text{Eu}(\text{fod})_3$		Tab. 5
	δ	δ	$\Delta\delta$	
6- CH_3	1.10	1.66	0.56	
9- CH_3	1.90	2.57	0.67	
Aryl-H	7.27	7.33	0.08	

Für das kristalline Produkt 90 resultierten die Werte in Tab. 6

	CHCl_3	+0.1 Äquiv. $\text{Eu}(\text{fod})_3$		Tab. 6
	δ	δ	$\Delta\delta$	
6- CH_3	1.13	1.53	0.40	
9- CH_3	1.75	2.13	0.38	
Aryl-H	7.30	7.41	0.11	

Der Vergleich der gemessenen induzierten paramagnetischen Verschiebungen ergibt für das flüssige Isomere 89 eine größere Komplexierungskonstante, die durch geringere sterische abstoßende Wechsel-

wirkungen zwischen Verschiebungsreagenz und Substrat 89 relativ zum Z-konfigurierten Stereoisomeren 90 erklärt werden kann. Danach kann man der flüssigen Substanz die E-Konfiguration zuordnen.

Bestätigt wird diese Strukturzuordnung durch den Vergleich der induzierten Verschiebungen der Methylgruppe an C-9 bezogen auf die induzierten Verschiebungen der Methylgruppen an C-6 als internem Standard ($\Delta i = 100$) (vergl. Tab. 7):

	$\Delta \delta$	Δi
9-CH ₃ (krist.)	0.38	95
6-CH ₃ (krist.)	0.40	100
9-CH ₃ (flüss.)	0.67	120
6-CH ₃ (flüss.)	0.56	100

Tab. 7

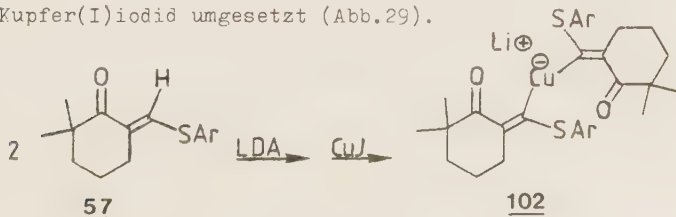
3.3.3 Umsetzung mit längerkettigen primären Halogeniden und dem Tosylat 107

Die bei der Umsetzung von 65 mit Methyljodid erzielten Ergebnisse (über 50 % Ausbeute an 89) konnten bei Umsetzungen mit längerkettigen Halogeniden nicht erreicht werden.

Wurde das Anion von 57 in Tetrahydrofuran/Hexamethylphosphorsäuretriamid mit 1-Iodhexan umgesetzt, so erfolgte vollständige Umsetzung zum "Dimeren" 111 (vergleiche Kap. 3.4). Offensichtlich ist das Anion von 57 nicht nur nucleophil, sondern es reagiert als Base mit dem Iodalkan unter Olefinbildung, wobei 57 zurückgebildet wird. Dann findet die in Kap. 3.4 beschriebene Reaktion zwischen 57 und seinem Anion zu 111 statt.

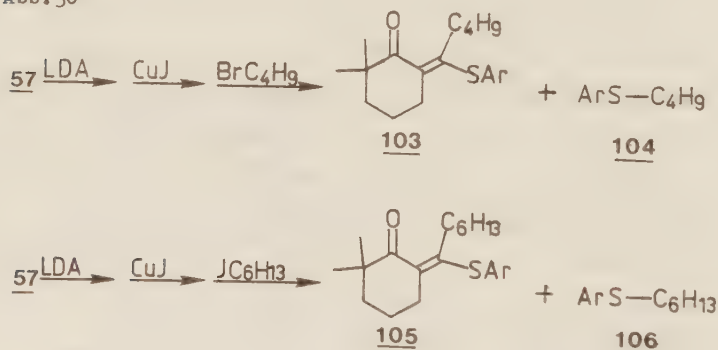
Um diese Reaktion zu verhindern, wurde versucht, 57 in ein Cuprat ^{78,79,80)} zu überführen, da bekannt ist, daß Cuprate nucleophil sind, aber eine wesentlich geringer ausgeprägte Basizität besitzen, als die entsprechenden Carbanionen ⁷⁸⁾.

Das Anion von 57 wurde mit einem halben Äquivalent Kupfer(I)iodid umgesetzt (Abb.29).



Diese Methode hat den Nachteil, daß mit höchstens fünfzig Prozent Ausbeute an alkyliertem Produkt zu rechnen ist, da nur ein organischer Rest der Vinylkupferspezies 102 mit dem Elektrophil reagieren kann. In Gegenwart von Kupfer(I)iodid konnte mit 1-Brombutan und 1-Iodhexan eine Alkylierung erreicht werden. Als Nebenprodukte entstanden die Thioether 104 und 106 (Abb. 30).

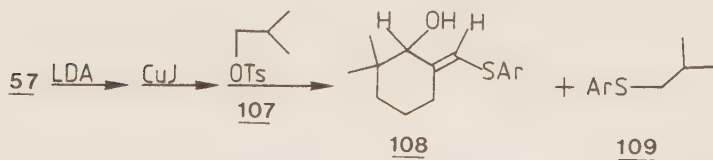
Abb. 30



Es konnte bei den in Abb. 30 dargestellten Umsetzungen nur E-Edukt zurückgewonnen werden; dieses entspricht Ergebnissen von Corey und Katzenellenbogen ^{81,82}), die bei Vinylkupferverbindungen in Gegenwart komplexierender Additive wie Tetramethylethylen-diamin oder Trimethylphosphit die Stabilisierung der Vinylkupferspezies in einer bestimmten Konfiguration festgestellt haben.

Die Nucleophilie von lithiiertem 57 reichte nicht aus, um auch in Gegenwart von Kupfer(I)iodid mit 1-Tosyloxy-2-methylpropan (107) eine Alkylierung zu erreichen. Es konnte neben dem Thioether 109 nur das Reduktionsprodukt 108 isoliert werden.

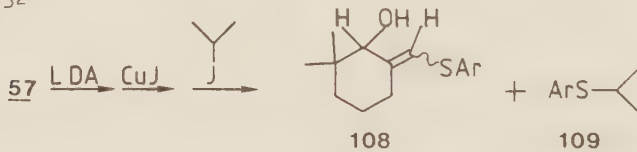
Abb. 31



3.3.4 Umsetzungen mit 2-Iodpropan

Die Umsetzung von 65, dem Anion von 57, mit 2-Iodpropan ohne Kupfer(I)iodidzusatz führte ausschließlich zum Dimeren 111 (vergl. Kap. 3.4). In diesem Fall reichte offensichtlich wie bei der Umsetzung von 65 mit den längerkettigen Halogeniden (Kap. 3.3.3) die Nucleophilie von 65 nicht aus, um eine Alkylierung zu erreichen. Es fand nur Eliminierung statt. In Gegenwart von Kupfer(I)iodid lieferte die Reaktion von 65 mit 2-Iodpropan nur das Reduktionsprodukt 108 neben dem Thioether 109 (Abb. 32).

Abb.32



Ein Alkylierungsprodukt wurde nicht gefunden. Ebenso erfolglos blieben die Versuche, das Anion von 57 zuerst mit Hexinylkupfer⁸³⁾/Triphenylphosphoniumkomplex^{84,85)} oder mit Hexinylkupfer/Hexamethylphosphorigsäure-triamidkomplex⁸⁶⁾ umzusetzen und dann mit 2-Iodpropan zu alkylieren.

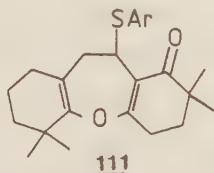
Dieses Ergebnis war nicht zu erwarten gewesen, da von Whitesides und House ⁸⁰⁾ die Alkylierung von Lithiumdialkylcupraten mit sekundären Tosylaten und von Johnson die Alkylierung von Lithiumdialkyl- und Arylcupraten mit sekundären Halogeniden beschrieben worden ist.

Als Fazit der eigenen Alkylierungsversuche ergibt sich, daß keine Bedingungen gefunden werden konnten, die es ermöglicht hätten, die C₉-Einheit 57 mit einem sekundären Halogenid (Modellsubstanz für das Äpfelsäurederivat 54) zu verknüpfen (Vergl. Syntheseplan Abb. 11).

Damit war der Syntheseweg A gescheitert.

3.4 Zur Bildung des "Dimeren" 111

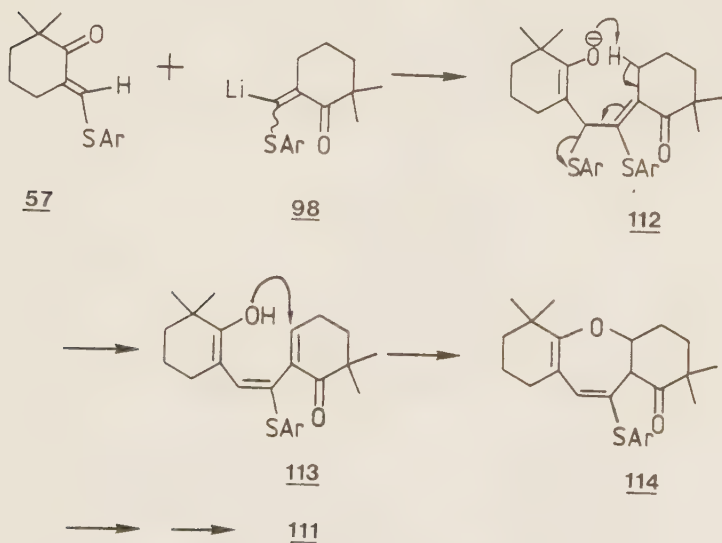
Wie bereits in Kap. 3.3.3 und 3.3.4 erwähnt wurde, ergab die Umsetzung von lithiiertem 57 mit 1-Iodhexan und 2-Iodpropan ohne Kupfer(I)iodidzusatz ausschließlich das Dimere 111:



Es wurde vermutet, daß 111 durch Reaktion von lithiiertem 57 mit nicht deprotoniertem Edukt entsteht. Um die Bedingungen zu prüfen, unter denen sich 111 bildet, wurde 57 mit einem halben Äquiv. Lithiumdiisopropylamid bei -78°C umgesetzt. Auch nach drei Stunden Reaktionszeit bei dieser Temperatur konnte dünnschichtchromatographisch noch kein 111 festgestellt werden. Die Dimerenbildung begann erst bei -25°C . Nach der Aufarbeitung resultierten 43 % 111. Das Auftreten des Dimeren kann also immer dann erwartet werden, wenn unvollständig deprotoniert wird oder nach vollständiger Deprotonierung das Edukt 57 zurückgebildet wird durch Abstraktion eines Protons von einem Reagenz, z.B. durch Eliminierungsreaktionen.

Bemerkenswert ist, daß bei allen Reaktionen, die in Gegenwart von Kupfer(I)iodid durchgeführt wurden, nie das Dimere 111 festgestellt werden konnte. Die Bildung des Dimeren 111 kann man wie folgt erklären (Abb. 33):

Abb. 33



Die Struktur wird durch das Massenspektrum mit dem erwarteten Molekölion und vor allem durch das ^{13}C -NMR-Spektrum gestützt (vergl. Kap. 6.2).

4 Umsetzungen nach Weg B des Syntheseplans

4.1 Darstellung der chiralen C₄-Einheiten

4.1.1 Darstellung von 122 aus (S)-Äpfelsäure

(Diplomarbeit)

Das Molekül 122 (im Syntheseplan 54 mit $R = \text{CONEt}_2$) stand bereits zur Verfügung. Es war das Zielmolekül meiner Diplomarbeit ⁴²⁾. Die Synthese von 122 erfolgte ausgehend von (S)-Äpfelsäure (36) (vergl. Abb. 32 und 33):

Abb. 32

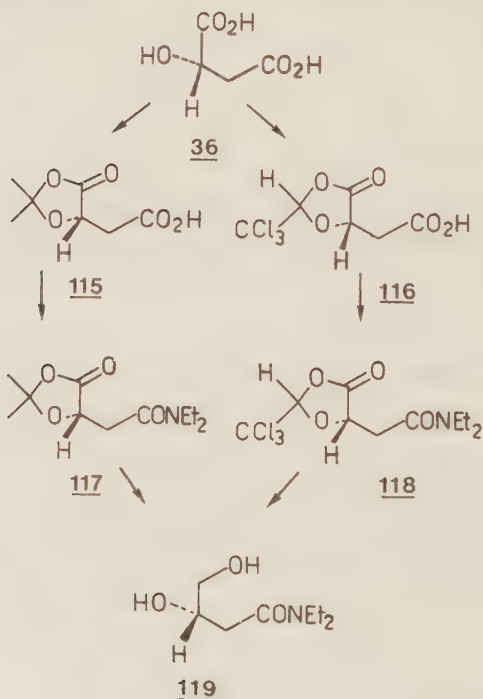
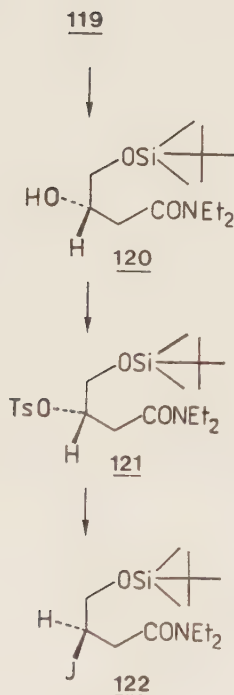


Abb. 33



Die Differenzierung der Carboxylgruppen wurde durch Einführung des Dioxolanonsystems^{87,88)} erreicht. Die Reduktion der Carbonylgruppierung gelang auf der Stufe der Säureamide 117 und 118. Zum selektiven Schutz der primären Alkoholfunktion wurde zum tert. Butyldimethylsilylether^{89,90,91)} umgesetzt.

Diese Schutzgruppe wurde wegen der relativ großen Stabilität gegen alkoholische und wässrige Base unter Normalbedingungen, gegen Hydrogenolyse (H_2 -Pd) und gegen milde Reduktionsmittel gewählt. Weitere Vorteile sind Fehlen eines Chiralitätszentrums, wie es zum Beispiel bei den entsprechenden Tetrahydro-pyranylethern vorliegt und gute Eignung für gas-chromatographische und massenspektroskopische Untersuchungen. Von großer praktischer Bedeutung ist, daß die Silylether leicht mit Tetra-n-butyl-ammoniumfluorid ⁹²⁾, N-Bromsuccinimid ⁹³⁾, wässriger Fluorid-Lösung bei pH 5 /Tetrahydrofuran ¹⁷⁾ oder wässriger Oxalsäure ⁹⁴⁾ gespalten werden können.

Aus dem Tosylat 121 ⁹⁵⁾ wurde mit MgI_2 /Ether ⁹⁶⁾ das Iodid 122 erhalten.

4.1.2 Darstellung von 141 aus D-Mannit (128)

Wie in Kap. 4.3 noch beschrieben wird, war es nicht möglich, die Verknüpfung der C₄-Einheit 122 mit einer C₁-Einheit zu dem für den Syntheseweg B notwendigen 56 zu erreichen. Wegen der Acidität der Wasserstoffe an C-3 fand stets Eliminierung statt der gewünschten Substitution statt. Da die vorgesehene C-C Verknüpfung jedoch bei den Modellsubstanzen 168 und 169, die keine aciden Wasserstoffe besitzen, durchgeführt werden konnte (vergl. Kap. 4.4), sollte eine C₄-Einheit synthetisiert werden, die bis auf die acidifizierende funktionelle Gruppe dem Äpfelsäurederivat 122 analog ist.

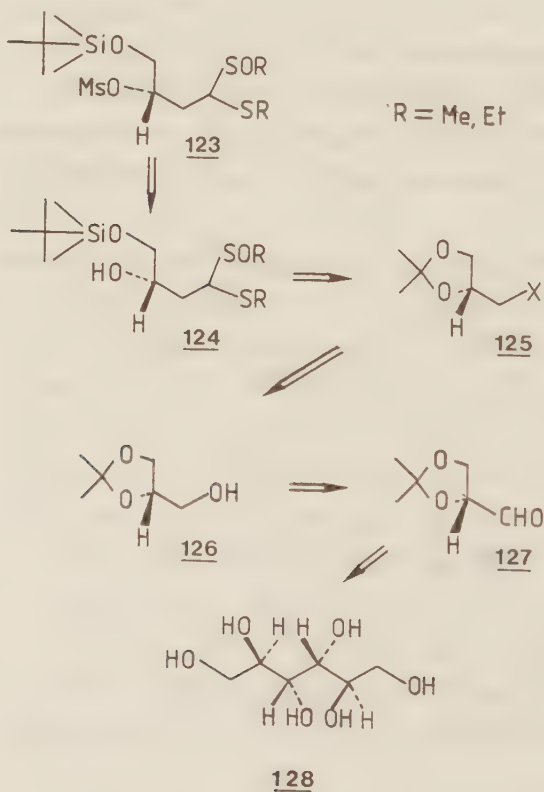
Als Ausgangsmaterial für diese Synthese wurde D-Mannit gewählt. Nach Schutz der Alkoholfunktionen an C-1 und C-2 sowie C-5 und C-6 ist eine Spaltung in zwei gleiche C₃-Einheiten möglich zum (R)-Glyceraldehyd-acetonid (127), das nicht konfigurationsstabil ist und sofort zum (S)-Glycerinacetonid (126) umgesetzt werden muß. 126 ist schon für viele Synthesen optisch aktiver Verbindungen benutzt worden, z.B. für Brefeldin A ⁹⁷⁾, eine Aminosäure ⁹⁸⁾, Prostaglandine ⁹⁹⁾ und Kohlenhydrate ^{100,101)}.

Für die Synthese des C₄-Gerüsts ausgehend von (S)-Glycerinacetonid (126) muß nur die Alkoholfunktion

in eine Abgangsgruppe umgewandelt werden. Danach liefert die Reaktion mit einem Acylanionenäquivalent hier Methylmethylthiomethylsulfoxid (132) und Ethylethylthiomethylsulfoxid (133) das C_4 -Gerüst ohne ~~acide~~ Wasserstoffe an C-2 (Abb. 34).

Syntheseplan für die Synthese von optisch aktivem 123

Abb. 34



Darstellung von (S)-Glycerinacetonid (126) und
Umsetzung zum Iodid 131

Für die Darstellung des Alkohols 126 sind schon einige Synthesen in der Literatur beschrieben. Nach Literaturvorschriften wurde ausgehend von D-Mannit (128) das Diacetonid 129 mit 46 % Ausbeute erhalten ¹⁰²⁾. Die Spaltung des Diacetonids mit Natriummetaperiodat und die Reduktion des entstandenen Aldehyds 127 zum Alkohol 126 ¹⁰³⁾ erfolgte ohne Aufarbeitung, um eine Isomerisierung des nicht konfigurationsstabilen Aldehyds zu vermeiden. Der Alkohol 126 wurde in 89 % Ausbeute, bezogen auf das Diacetonid 129 erhalten.

Der Drehwert des Alkohols 126, in Substanz gemessen betrug: ($T = 23^{\circ}\text{C}$, $d = 1.070$, $l = 0.999 \text{ dm}$)

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{c \cdot l} = 14.36$$

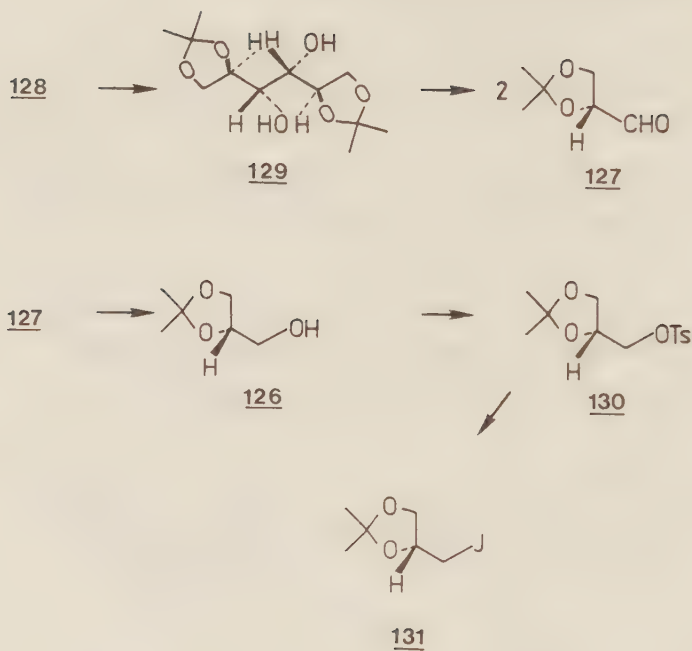
Im Vergleich die Literaturwerte:

Baer ¹⁰²⁾ : 13.8

LeCocq ¹⁰³⁾ : 14.5

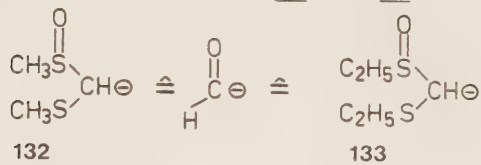
Der Alkohol 126 lieferte das Tosylat 130 ¹⁰⁴⁾ mit 95 % Ausbeute. Aus dem Tosylat wurde mit MgI_2 das Iodid 131 erhalten ⁹⁶⁾ (Abb.35).

Abb. 35



Kettenverlängerung von 131 zum C₄-Gerüst und
selektiver Schutz der primären Alkoholfunktion

Das Iodid 131 ließ sich leicht um eine C₁-Einheit verlängern. Die C-C Verknüpfung erfolgte mit den Acylanionenequivalenten 132 und 133:



Von Vorteil ist die leichte Hydrolyse von Lithioacetalmonosulfoxiden zur Carbonylverbindung mit Säure. Für säureempfindliche Substanzen stehen weitere Spaltungsmethoden zur Verfügung, zum Beispiel die Hydrolyse mit HgX₂/CaCO₃^{105,106)} oder mit I₂/NaHCO₃¹⁰⁷⁾.

Ethylethylthiomethylsulfoxid konnte leicht aus Ethanthiol und Formaldehyd¹⁰⁸⁾ und Oxidation des entstandenen Formaldehyddiethyldithioacetals mit Wasserstoffperoxid¹⁰⁹⁾ hergestellt werden. Wie bei der analogen Methylverbindung¹¹⁰⁾ resultiert nach höchstens 20 Minuten Reaktionszeit bei 0°C bei Behandeln mit n-Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamid das Anion 133¹¹¹⁾.

Die Alkylierung von 131 mit 133 wurde parallel zur Umsetzung von 131 mit 132 durchgeführt, da für

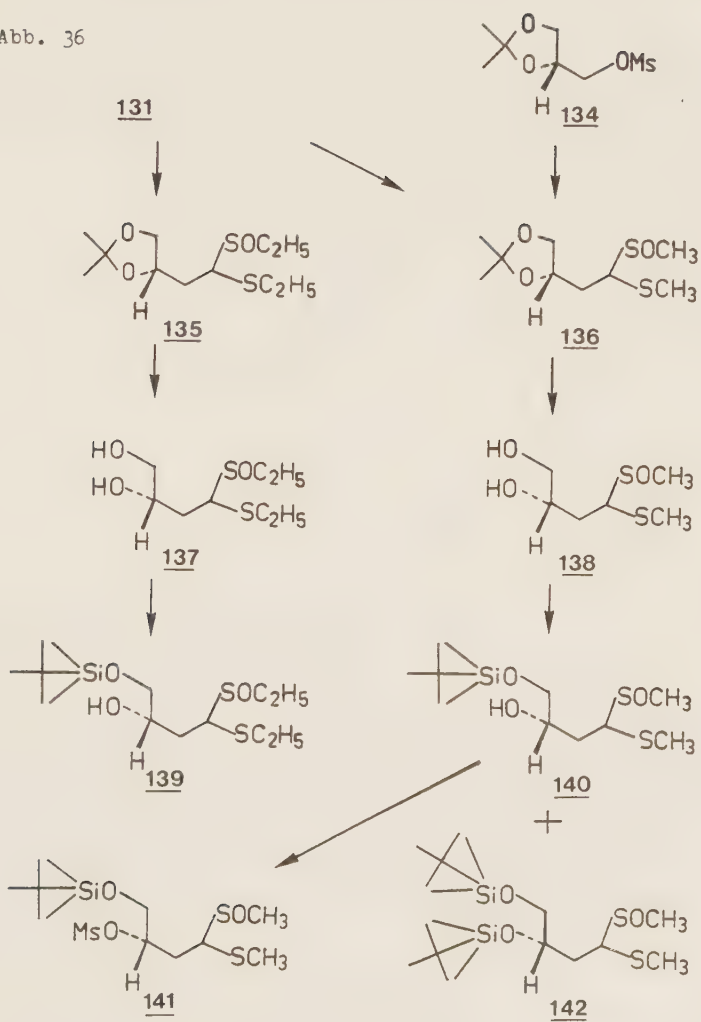
Alkylierungen mit 133 größere Ausbeuten angegeben werden ¹¹¹). Dieses konnte hier nicht bestätigt werden; 135 entstand mit nur 18 % Ausbeute, während 79 % 136 isoliert wurden (vergl. Abb. 36). Die Umsetzungen wurden allerdings nicht optimiert.

Es wurde versucht, das Acetonid 136 durch direkte Umsetzung des Mesylats 134 mit 132 zu erhalten. Die Ausbeute war aber sehr gering. Es konnten nur 1 % 136 isoliert werden.

Abspaltung von Aceton aus den Acetoniden 135 und 136 mit halbkonzentrierter Essigsäure bei 40°C lieferte die Dirole 137 und 138 mit jeweils ca. 70 % Ausbeute. Die Umsetzung mit tert. Butyldimethylchlor-silan zum selektiven Schutz der primären Alkohol-funktionen ergab die monosilylierten sekundären Alkohole 139 und 140 zu 77 % beziehungsweise 82 %. Bei der Darstellung von 140 wurden noch 5 % disilyliertes 142 erhalten.

Die Mesylierung des Alkohols 140 lieferte 92 % 141 (Abb. 36).

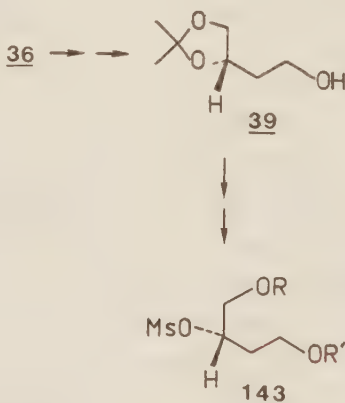
Abb. 36



4.1.3 Synthese von 151 aus (S)-Äpfelsäure (36)

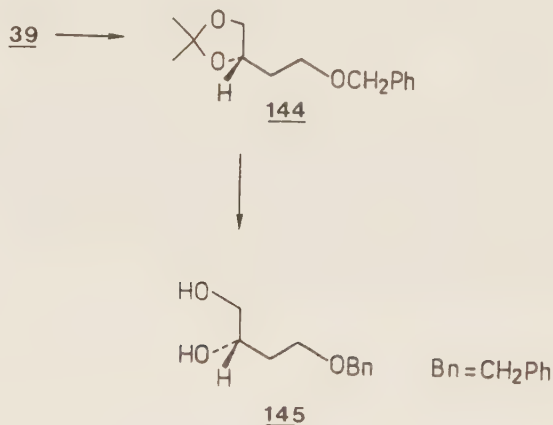
Mit (S)-1,2,4-Butantriol-1,2-acetonid (39), das aus (S)-Äpfelsäure zugänglich ist, stand eine , schon häufig für Naturstoffsynthesen verwendete Substanz zur Verfügung (vergl. Kap 2.3 und dort zitierte Literatur), die gut für die Umsetzung zu 143 geeignet war (Abb. 37).

Abb. 37



Die Alkoholfunktionen an C-1 und C-4 sollen so geschützt, das die Schutzgruppen die Einführung einer C₁-Einheit an C-2 und die Verknüpfung mit der C₈-Einheit 55 (vergl. Syntheseplan Kap. 2.4) überstehen und dann selektiv abgespalten werden können.

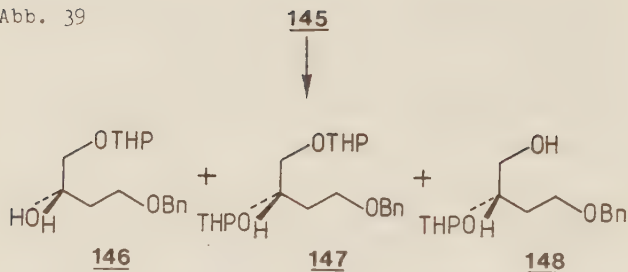
Auf der Stufe des Acetonids 39 wurde zum Benzyl-
ether 144 umgesetzt, der nach Abspaltung von Aceton
mit p-Toluolsulfonsäure das Liol 145 ergab (Abb. 38);¹¹²⁾
Abb. 38



Schutz der primären Hydroxygruppe von 145

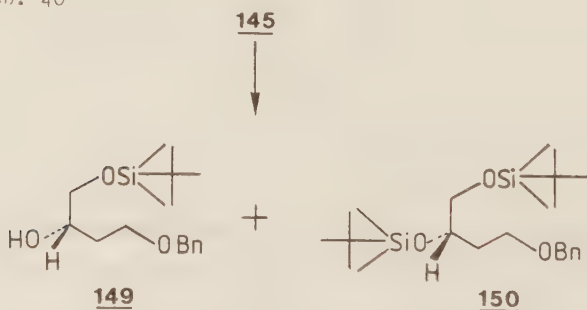
Der selektive Schutz der primären Hydroxygruppe
wurde von Hoppe¹¹²⁾ mit Dihydropyran als Tetra-
hydropyranylether durchgeführt. Die Selektivität
bei der Reaktion war allerdings gering. Neben 45 %
des gewünschten Alkohols 146 wurden auch der zwei-
fach geschützte 147 und der primäre Alkohol 148
gebildet (Abb. 39)

Abb. 39

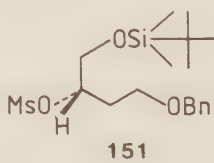


Uns stand für den selektiven Schutz der Hydroxy-
gruppe eine wesentlich bessere Methode zur Verfügung:
die Umsetzung mit tert. Butyldimethylsilylchlorid
(vergl. Kap. 4.1.1). Es resultierten 90 % 149 und
2 % disilyliertes 150 (Abb 40)

Abb. 40



Die Mesylierung des sekundären Alkohols 149 lieferte
151 in 95 % Ausbeute.

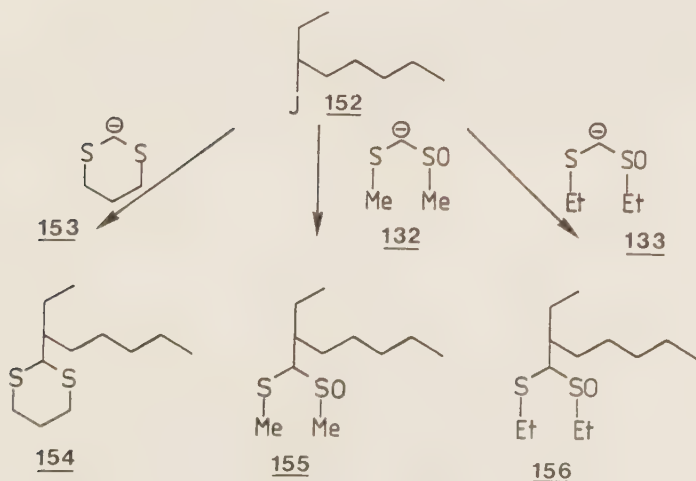


4.2 Modellversuche zur Verknüpfung von Acylanionen-äquivalenten mit 3-Iodooctan

Um den für den Syntheseweg B entscheidenden Schritt, die Verknüpfung einer geeigneten C_4 -Einheit mit einer C_1 -Einheit zu 56 (vergl. Synthesepplan) zu erproben, wurde 3-Iodooctan (152) als Modellsubstanz mit verschiedenen C_1 -Einheiten umgesetzt.

3-Iodooctan (152) wurde aus Octan-3-ol mit Triphenylphosphit/Methyliodid ¹¹³⁾ dargestellt. 152 wurde mit den Anionen von 1,3-Dithian 153 ¹¹⁴⁾, 132 und 133 (vergl. Kap. 4.1.3) umgesetzt (Abb. 41):

Abb. 41

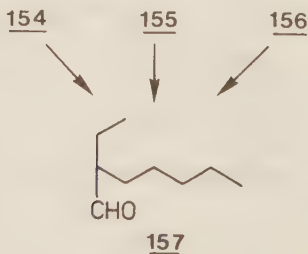


Die Ausbeuten waren sehr gering: es konnten nur 15 % 154 und 23 % 155 erhalten werden. Da das eingesetzte Halogenid vollständig abreagiert hatte, muß zum überwiegenden Teil Eliminierung stattgefunden haben. Schlessinger ¹¹¹⁾ schreibt, daß er die in der Literatur angegebenen Ausbeuten bei der Umsetzung von 132 mit Halogeniden nicht erreichen konnte. Nur bei Einsetzen des fünf- bis zehnfachen Überschusses an alkylierendem Agens waren brauchbare Ausbeuten zu erreichen. Schlessinger erhielt nur bei Umsetzungen mit 133 gute Ausbeuten.

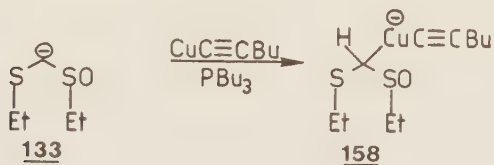
In Übereinstimmung mit den von Schlessinger beschriebenen Ergebnissen konnte bei der Umsetzung von 133 mit dem Halogenid 152 eine Ausbeute von 48 % 156 erreicht werden.

Alle Schwefelverbindungen konnten unter milden Bedingungen mit $\text{HgCl}_2/\text{CaCO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ ^{105,105)} mit jeweils über 75 % Ausbeute hydrolysiert werden (Abb. 42)

Abb. 42



Um die Basizität des Anions 133 herabzusetzen, also um die Eliminierung zu vermeiden, wurde mit 1-Hexinylkupfer in Gegenwart von Tributylphosphin ¹¹⁵⁾ umgesetzt und dann mit 152 verknüpft (Abb. 43):

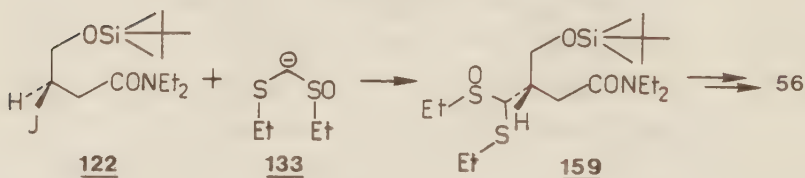


Es wurden 52 % 156 erhalten.

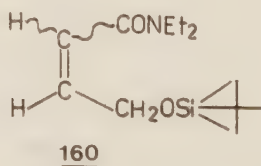
4.3 Umsetzung von Acylanionenäquivalenten mit 122

4.3.1 Umsetzung von 122 mit 133

Die gewünschte Reaktion war die Verknüpfung mit der C₁-Einheit zu 159 (Abb. 44):



Die Hydrolyse des Dithioacetalmonosulfoxids, Reduktion des entstehenden Aldehyds zum Alkohol und Umwandlung der Alkoholfunktion in eine Abgangsgruppe hätten in wenigen, wahrscheinlich unproblematischen Schritten zu 56 geführt. Unter allen experimentell geprüften Bedingungen, auch in Gegenwart von Kupferreagenzien, konnte keine Substitution zu 159 erreicht werden. Es entstand ausschließlich und mit guter Ausbeute (mehr als 90 %) das Eliminierungsprodukt 160.

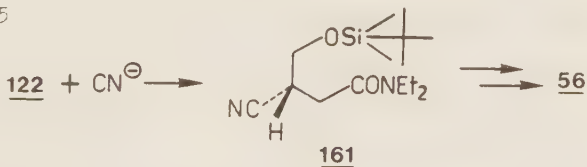


Offensichtlich erfolgt durch die Carbonylfunktion eine so starke Acidifizierung der Protonen an C-3, daß selbst die wenig basischen Kupferreagentien mit 122 sofort unter Eliminierung reagieren.

4.3.2 Umsetzung von 122 mit KCN

Als Alternative zur Umsetzung des Äpfelsäurederivates 122 mit dem Schwefelreagenz 133 wurde die Reaktion mit KCN versucht, da das Anion CN^- zu den weichen Anionen ¹¹⁶⁾ gehört und somit ein gutes Nucleophil darstellt. Geplant war folgende Umsetzung (Abb 45):

Abb. 45

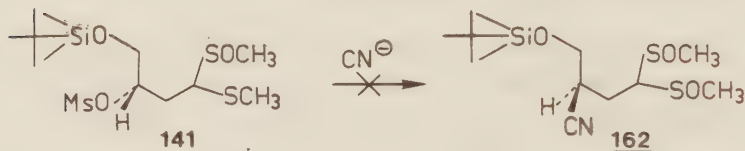


161 ließe sich mit Diisobutylaluminiumhydrid ¹¹⁶⁾ in den entsprechenden Aldehyd überführen, der in einfachen Schritten in 56 überführt werden könnte. Aber auch hier erfolgte nur die Eliminierung zu 160. Also war das Äpfelsäurederivat 122 ungeeignet für die Darstellung der C_5 -Einheit 56.

4.3.3 Versuchte Umsetzung von 141 zum Nitril

Das Mesylat 141 ließ sich unter keinen Bedingungen zum Nitril 162 umsetzen:

Abb. 46



Diese Umsetzung wurde mit folgenden Reagenzien versucht:

1. Benzyltributylammoniumcyanid in Acetonitril ¹¹⁸⁾
2. Tetraethylammoniumcyanid in Acetonitril ^{119,120,121)}
3. Benzyltributylammoniumcyanid ¹¹⁸⁾ und Trimethylsilylcyanid in Acetonitril
4. KCN/Kronenether 18-Krone-6 in Hexamethylphosphorsäuretriamid ¹²²⁻¹²⁵⁾
5. Tributyl-octadecylphosphoniumbromid/KCN in Wasser ¹²⁶⁾

Bei allen Umsetzungen resultierten komplexe Gemische, aus denen kein Nitril 162 isoliert werden konnte. Der Grund dafür könnte in der sehr geringen Stabilität des Eduktes 141 liegen. Bei einigen Proben war nach zweitägigem Stehen bei 4°C kein Mesylat 141 mehr nachweisbar. Also war 141 keine geeignete Ausgangssubstanz für die Darstellung von 56 (vergl. Syntheseplan).

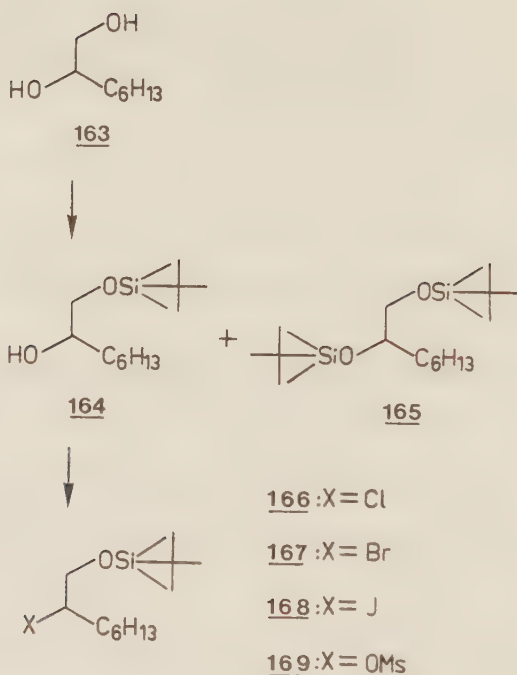
4.4 Modellversuche zur Verknüpfung einer C₁-Einheit mit Derivaten von tert.Butyldimethylsilyloxy- octan-2-ol (164)

Die im vorherigen Kapitel beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß das zur Darstellung der um ein Kohlenstoffatom verlängerten Äpfelsäureeinheit benutzte Edukt keine die Wasserstoffe an C-3 acidifizierende funktionelle Gruppe haben darf.

Noch nicht geprüft wurde, ob durch sterische Einflüsse, zum Beispiel durch Wechselwirkungen mit dem sterisch anspruchsvollen tert.Butyldimethylsilyloxyrest, die Substitution der Abgangsgruppe durch das Acylanionenäquivalent erschwert wird. Durch Reaktionen mit Modells-substanzen sollte dies überprüft werden. Als Ausgangsmaterial für diese Versuche wurde in 1-Position monosilyliertes 1,2-Octandiol (164) gewählt.

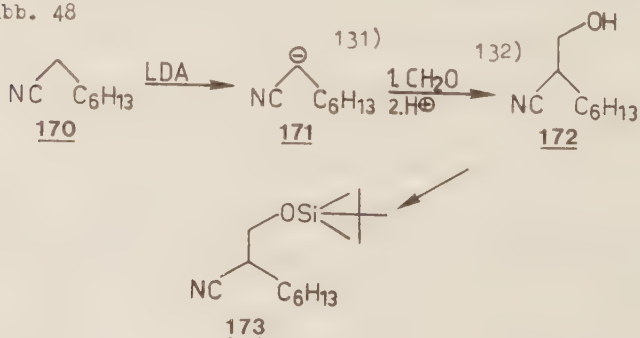
Folgende Modells-substanzen wurden hergestellt (vergl. Abb. 47):

Abb. 47



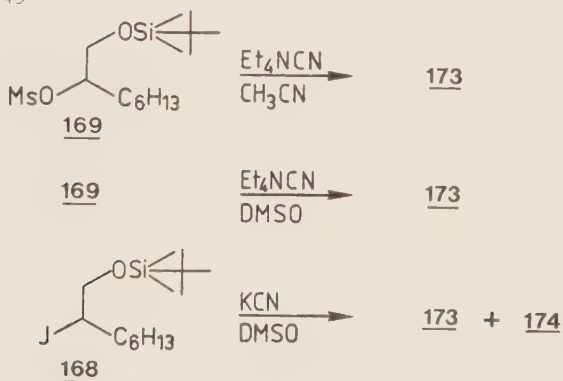
Eine Vergleichsprobe des erwarteten Nitrils wurde auf folgendem Weg hergestellt (Abb. 48):

Abb. 48

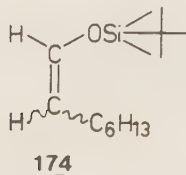


In folgenden Reaktionen konnte das Nitril 173 erhalten werden; die Ausbeutebestimmung erfolgte durch gaschromatographischen Vergleich mit 173, das wie in Abb. 48 beschrieben dargestellt worden war.

Abb. 49



Bei der Umsetzung von 168 mit KCN/DMSO konnten zusätzlich 45 % des Eliminierungsproduktes 174 erhalten werden.

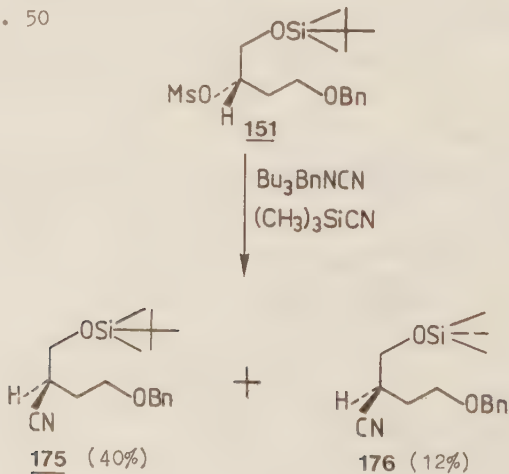


4.5 Darstellung der C₅-Einheit 183 aus 151

4.5.1 Verknüpfung von 151 mit der C₁-Einheit CN⁻

Mit Modellssubstanzen war die Umsetzung eines sekundären Mesylates und eines sekundären Iodids zum Nitril durchgeführt worden (vergl. Kap. 4.4). Die Umsetzung des analogen 151 mit Benzyltributylammoniumcyanid ¹¹⁸⁾ lieferte nur Spuren des erwarteten Produktes 175. Mit KCN/18-Krone-6 ¹²²⁻¹²⁵⁾ konnte in HMPT 29 % 175 erhalten werden. Mit einer gesättigten wässrigen NaCN- beziehungsweise KCN-Lösung wurden in Gegenwart von Tributyl-octadecylphosphoniumbromid ¹²⁶⁾ 16 % beziehungsweise 14 % Nitril 175 erhalten. Brauchbare Ausbeuten konnten erst erreicht werden, als die Umsetzung mit Benzyltributylammoniumcyanid in Gegenwart fast äquimolarer Mengen Trimethylsilylcyanid ¹¹²⁾ durchgeführt wurde (Abb. 50):

Abb. 50



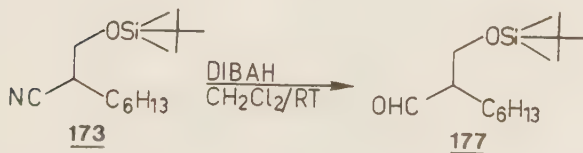
Ferner wurden 24 % Mesylat 151 zurückgewonnen, so daß sich bezogen auf umgesetztes Mesylat folgende Ausbeuten ergeben: 53 % 175 und 16 % 176. Der als Nebenprodukt erhaltene Trimethylsilylether 176 war erhaltungsgemäß nicht stabil und zersetzte sich innerhalb weniger Tage.

Eine Verlängerung der Reaktionszeit von 14 Stunden auf 67 Stunden führte zu einer weitgehenden Zersetzung von bereits gebildetem Produkt. Aus dem Reaktionsgemisch konnten dann nur noch 15 % 175 isoliert werden.

4.5.2 Umsetzung des Nitrils 173 zum Tosylat 183

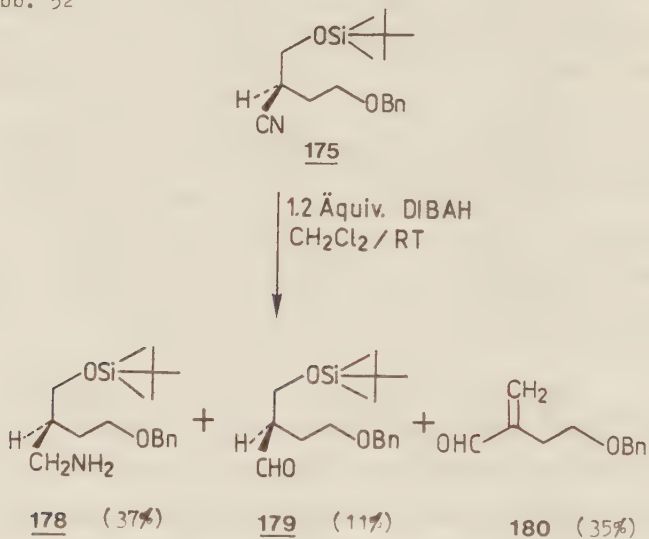
Als Modells substanz wurde das Nitril 173 mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) ¹¹⁷⁾ bei Raumtemperatur ¹³³⁾ in Methylenchlorid mit guter Ausbeute (84%) zum Aldehyd 177 umgesetzt (Abb. 51):

Abb. 51



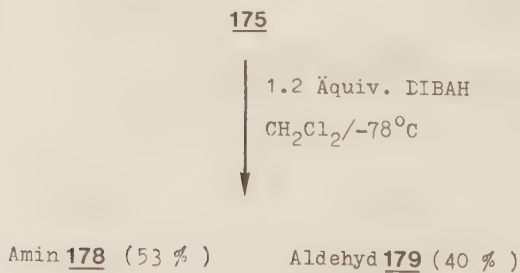
Die Reduktion des Nitrils 175 unter gleichen Reaktionsbedingungen wie oben verlief jedoch wesentlich anders (Abb. 52):

Abb. 52



Bei einem weiteren Versuch wurde die Reaktion bei -78°C mit 1.2 Äquivalenten DIBAL durchgeführt:

Abb. 53

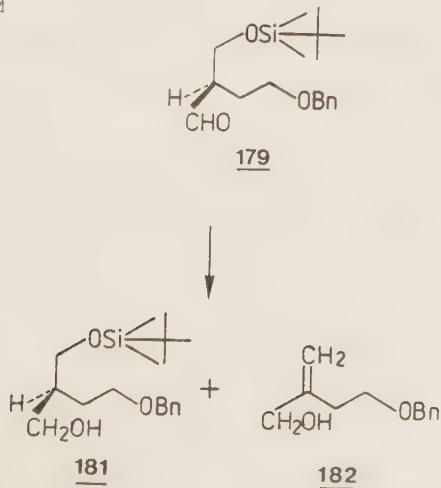


Die Bildung des Eliminierungsproduktes 180 ließ sich also durch Temperaturerniedrigung auf -78°C verhindern. Um die Bildung des Amins 178 auszuschließen, wurde die Reaktion bei -78°C mit einem Unterschuß (0.98 Äquiv.) DIBAH durchgeführt. Hier zeigte sich nach der Aufarbeitung, daß bereits Amin 178 im Reaktionsgemisch vorlag, obwohl noch unumgesetztes Nitril 175 vorhanden war. Erst nach Erniedrigen der Reaktionstemperatur auf unter -95°C und bei sehr langsamer Zugabe des DIBAH konnte eine befriedigende Ausbeute (72 %) an 179 erreicht werden.

Umsetzung des Aldehyds 179 zum Tosylat 183

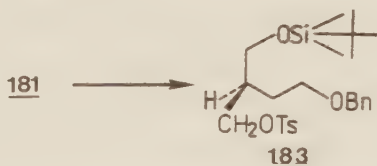
Die Reduktion des Aldehyds 179 zum Alkohol 181 verlief mit NaBH_4 in Ethanol bei 0°C ¹³⁴⁾ sehr schnell mit recht guten Ausbeuten. Als Nebenprodukt entstand das Eliminierungsprodukt 182 (Abb. 54):

Abb. 54



Aus dem Alkohol ließ sich leicht das Tosylat ¹³⁵⁾
darstellen:

Abb. 55



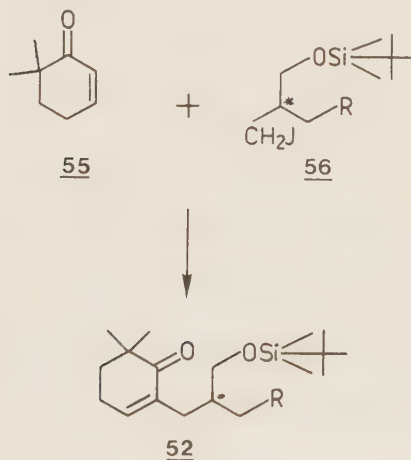
Die Versuche, die Enantiomerenreinheit des Aldehyds 179 und des Alkohols 181 zu bestimmen, führten zu keinem eindeutigen Ergebnis. Der Aldehyd 179 war zwar optisch aktiv und zeigte einen negativen CD, da aber keine Vergleichsprobe enantiomerenreinen Aldehyds zur Verfügung stand, sind keine Aussagen zur Enantiomerenreinheit auf dieser Stufe möglich.

Um die Enantiomerenreinheit auf der Stufe des Alkohols 181 zu bestimmen, wurden ¹H-NMR-Spektren von 181 in Gegenwart steigender Mengen Tris[3-(tri-fluormethylhydroxymethylen)-d- campfer]europium(III) (Lit. 136, 137) aufgenommen. Es wurden hier keine Signalaufspaltungen beobachtet, die auf das Vorliegen zweier Enantiomere hingedeutet hätten.

4.6 Modellversuche zur Reaktion primärer Halogenide
mit 2,2-Dimethylcyclohex-2-enon (55) und dem ent-
sprechenden N.N-Dimethylhydrazon 194

Geplant war die α -Alkylierung des α, β -ungesättigten
Ketons 55 mit einem primären Halogenid 56 (Abb. 56):

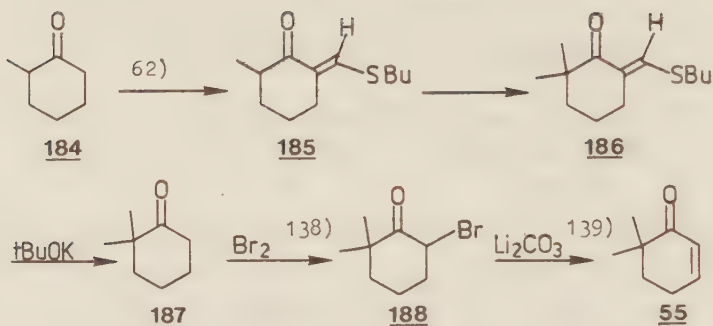
Abb. 56



Um geeignete Bedingungen für diese Alkylierung zu
finden, wurden einige Versuche mit Modellsubstanzen
unternommen.

Die C_8 -Einheit 55 wurde durch in der Literatur
beschriebene Schritte dargestellt (vergl. Abb. 57).

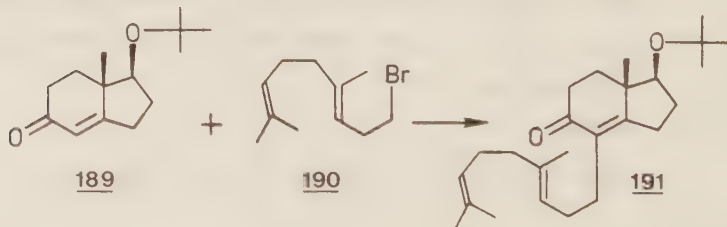
Abb. 57



Umsetzung von **55** mit Octadecylbromid

In der Literatur sind eine Reihe von Methoden bekannt, cyclische α, β -ungesättigte Ketone in der α -Stellung zu alkylieren. Kraus ¹⁴⁰⁾ erhielt bei der α -Alkylierung des Hexahydromethylindenonenderivates **189** mit Homogeranylbromid **190** sehr gute Ausbeuten an monoalkyliertem **191** (Abb. 58).

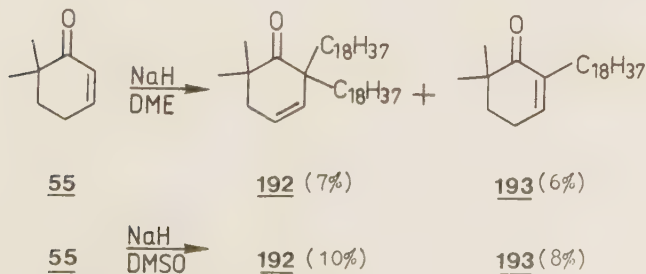
Abb. 58



Das Anion von 189 wurde von Kraus durch Umsetzung mit Natriumhydrid in Dimethoxyethan generiert. Bei der Totalsynthese optisch aktiver Steroide wurde dieselbe Methode von Eder ^{141,142)} benutzt, der das Anion von 189 mit primären aromatischen Tosylaten und Bromiden umsetzte. Von Hajos ¹⁴³⁾ wurde das Anion von 189 hergestellt, indem er zunächst Dimethylsulfoxid mit Natriumhydrid deprotonierte und dann 189 zusetzte. Die Ausbeuten bei dieser Methode sind geringer; außerdem entstehen nennenswerte Mengen an O-alkyliertem Produkt, das von Kraus und Eder nicht beschrieben worden ist.

Die in der Literatur angegebenen hohen Ausbeuten konnten bei den Umsetzungen von 55 mit Octadecylbromid nicht erreicht werden. Wegen der geringen Ausbeuten und des Auftretens vergleichsweise großer Mengen an dialkyliertem Produkt 192 wurden diese Methoden nicht weiter verfolgt (vergl. Abb. 59).

Abb. 59



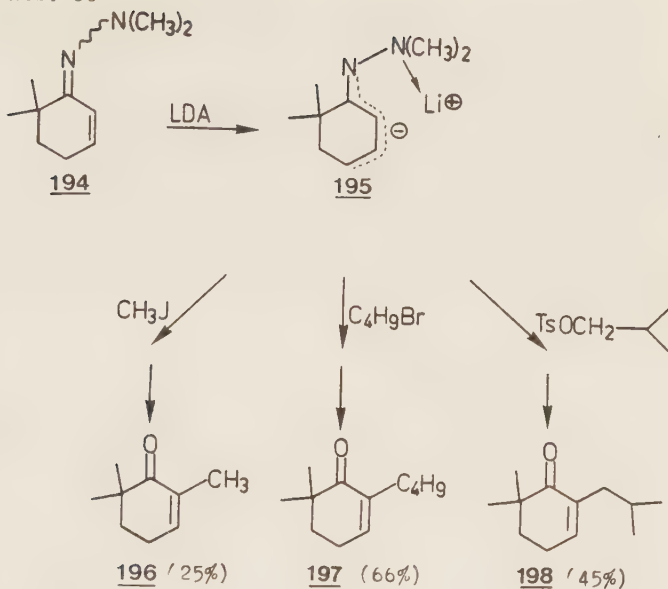
Umsetzungen des N.N-Dimethylhydrazons von 2,2-Dimethylcyclohex-2-enon 194 mit primären Halogeniden

Die N.N-Dimethylhydrazone von α, β -ungesättigten Ketonen wurden von Corey und Enders ¹⁴⁴⁾ sowie von Stork ¹⁴⁵⁾ als Enolationenäquivalent eingesetzt in der Sequenz Carbonylverbindung, N.N-Dimethylhydrazon-derivat, Metallierung, Reaktion mit Alkylhalogeniden oder anderen Elektrophilen ¹⁴⁶⁾ und Spaltung zur α -substituierten Carbonylverbindung.

Das N.N-Dimethylhydrazon von 55 wurde durch Erhitzen von 55 mit zwei Äquivalenten Dimethylhydrazin in Gegenwart katalytischer Mengen p-Toluolsulfonsäure auf 100°C (ca. 20 Stunden) und anschließende Kugelrohrfendestillation erhalten.

Nach Metallierung mit Lithiumdiisopropylamid und Alkylierung wurden die N.N-Dimethylhydrazone nicht isoliert, sondern sofort mit Natriumacetat/Essigsäure ¹⁴⁵⁾ zu den Ketonen hydrolysiert (vergl. Abb. 60).

Abb. 60



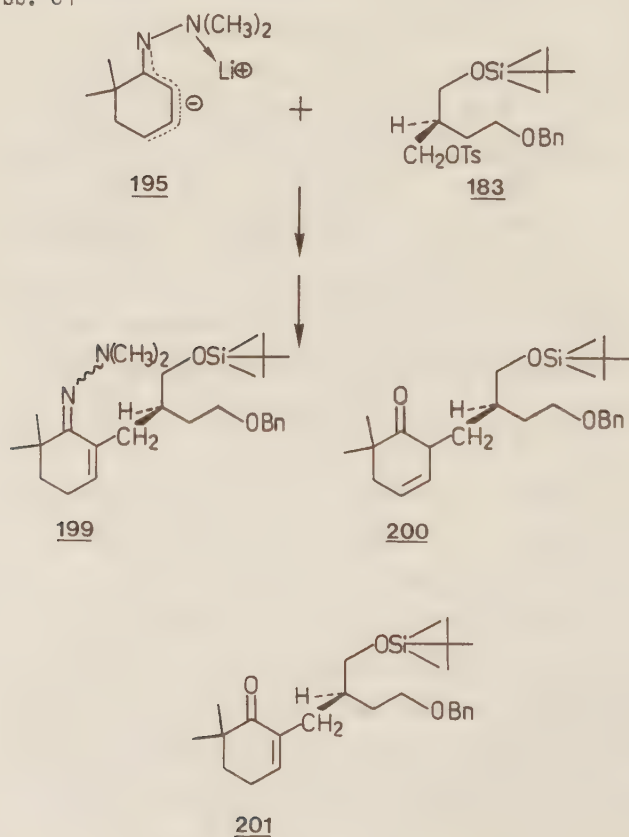
Für die Spaltung der Hydrazone stehen noch weitere Methoden zur Verfügung: Erhitzen der Methiodide mit Ethanol oder Wasser ¹⁴⁷⁾, Umsetzung mit Peressigsäure ¹⁴⁸⁾, mit Ozon ¹⁴⁹⁾ oder unter besonders milden Bedingungen mit Natriummetaperiodat/pH 7-Phosphatpufferlösung ¹⁵⁰⁾. Diese Methode ist bei der Darstellung von **198** ebenfalls angewendet worden.

Wenn saure Bedingungen in Kauf genommen werden können, kann man die Hydrazoniumiodide ¹⁴⁴⁾ mit verdünnter Salzsäure umsetzen, zum Beispiel in einem Zweiphasensystem verdünnte Salzsäure/Pentan ¹⁵⁰⁾. Es sind noch weitere Methoden entwickelt worden ¹⁴¹⁾.

4.7 Verknüpfung der C₅-Einheit 183 mit 194

Die Verknüpfung von 183 mit 194 erfolgte wie in Kap. 4.6 beschrieben. Ohne Isolierung von 199 wurde versucht mit Natriummetaperiodat/pH 7 Phosphatpuffer ¹⁴⁴⁾ das Keton 201 zu erhalten. Dieses gelang nicht vollständig. Nach 24 Stunden Hydrolyse resultierte das in Abb. 61 dargestellte Ergebnis:

Abb. 61



Die Ausbeuten waren nicht hoch: 9 % 199, 15 % 200
und 6 % 201.

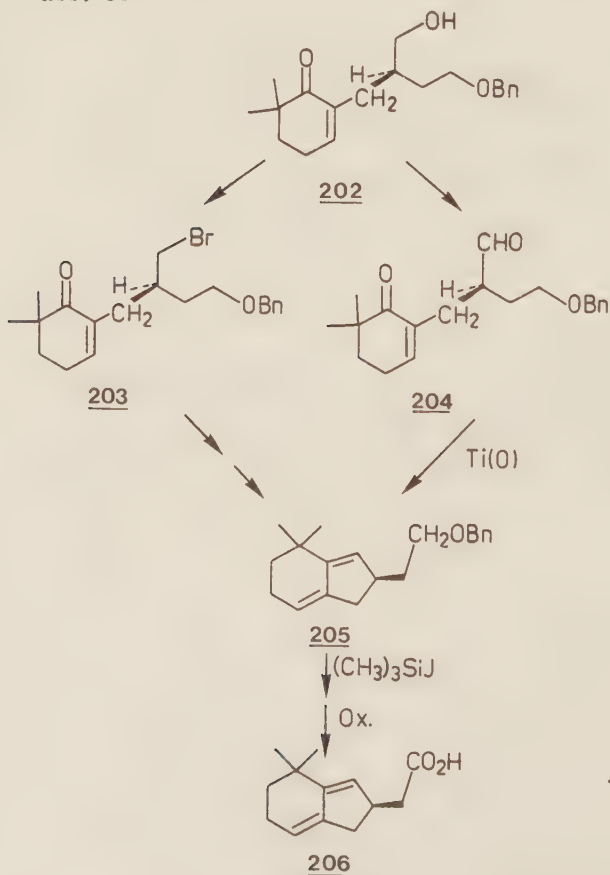
Die Hydrolysebedingungen müssen also noch optimiert
werden. Besser wäre es, das N.N-Dimethylhydrazon 199
zu isolieren und dann verschiedene Hydrolyse-
methoden zu erproben.

5 Geplanter weiterer Syntheseweg

Nach Optimierung der Hydrolysebedingungen und Spaltung des Silylethers sind für die Cyclisierung zu 205 zwei Methoden denkbar:

1. intramolekulare Wittigreaktion 151-154)
2. Cyclisierung mit Titan (0) 155-157)

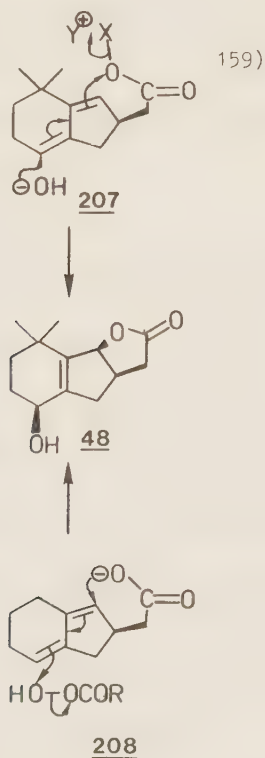
Abb. 62



Der Ringschluß unter Bildung des Lactonsystems und die Einführung der Hydroxygruppe an C-4 soll in einem Schritt erfolgen. Dabei wird erwartet, daß die Stereochemie an C-2 die Stereochemie an C-1 und an C-4 steuert.

Für die Cyclisierung sollen folgende Methoden erprobt werden:

Abb. 63



6 Experimenteller Teil

Die Aufnahme der 90-MHz- und der 250-MHz- ^1H -NMR-Spektren führten Herr Dr. W. Dietrich, Frau L. Hermsdorf und Frau I. Dröge durch.

Die 80-MHz-Spektren wurden von Herrn H. J. Hartmann aufgenommen.

Die Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren führte Herr PD Dr. H. Duddeck durch.

Die Massenspektren wurden von Herrn Dr. D Müller gemessen.

Die CD-Messungen führte Herr U. Wagner durch.

Die Elementaranalysen wurden von Frl. K. Bartholomäus (Abt. für Anorganische Chemie, Ruhruniversität Bochum) und von Frau I. Beetz (Mikroanalytisches Laboratorium, Kronach) angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zur Durchführung dieser Arbeit beigetragen haben, vor allem Frl. Ponty für ihre Mitarbeit an einem Teil der Umsetzungen und U. Berlage für die Synthese des Nitrils 175.

Eingesetzte Geräte, Methoden und Materialien

Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroskopheiztisch nach Kofler (Fa. Reichert, Österreich) bestimmt

Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem IR-Spektrometer der Fa. Perkin-Elmer (Modell 257); die Lösungsmittel sind bei den Spektren angegeben. Die Konzentration der Lösungen war ca. 8 mg/ 0.2 cm³. Die Lösungen wurden in Ultrasilküvetten (d=2.00 cm) der Fa. Hellma vermessen.

Zur Aufnahme der UV-Spektren wurde ein Gerät der Fa. Varian, Carry 17 verwendet.

Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren wurden die folgenden Geräte verwendet:

T-60 der Fa. Varian	(60-MHz- ¹ H-NMR)
WP-80 der Fa. Bruker	(80-MHz- ¹ H-NMR)
WH-90 der Fa. Bruker	(90-MHz- ¹ H-NMR, 22.5-MHz- ¹³ C-NMR)
WH-250 der Fa. Bruker	(250-MHz- ¹ H-NMR, 62.6-MHz- ¹³ C-NMR).

Die Lösungsmittel sind jeweils angegeben; als interner Standart wurde TMS verwendet. Bei allen Verbindungen, die die tert. Butyldimethylsilyloxygruppe enthalten, diente CHCl₃ als interner Standart.

Die CD-Messung wurde mit einem Dichrograph Mark III der Fa. Jobin Yvon, Division d'Instruments S. A. durchgeführt.

Für die Massenspektroskopie wurden die Geräte MAT-CH 5 und MAT- 731 der Fa. Varian benutzt; Elektronenenergie 70 eV.

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien der Fa. Merck (Typ 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm) verwendet. Als Ansprühreagenz diente: Molybdatophosphorsäure-Cer (IV)-sulfat¹⁶⁰): Eine Lösung von 25g Molybdatophosphorsäure und 10g Cer (IV)-sulfat in einer Mischung aus 940 cm³ Wasser und 60 cm³ konz. H₂SO₄.

Säulenchromatographische Trennungen wurden bei großen Substanzmengen oder bei leichten Trennproblemen mit selbstgestopften Säulen (Kieselgel der Fa. Woelm, 63-100 µm) durchgeführt. In allen anderen Fällen wurde Kieselgel mit 40-63 µm (Fa. Merck) in B- Säulen (ca. 60 g Kieselgel) eingesetzt. Die Substanzen wurden, im Laufmittel gelöst, auf eine Vorsäule gegeben (ca. 5-10 g Kieselgel, 63 - 100 µm) und mit einer Niederdruckpumpe (CFG-Duramat, 0-3 bar) eluiert.

Lösungsmittel: Tetrahydrofuran und Diethylether wurden jeweils frisch über "Dri-Na" (Fa. Baker) destilliert; wenn erforderlich, wurde anschließend unter Argon mit LiAlH_4 getrocknet und destilliert. Hexamethylphosphorsäuretriamid wurde über CaH_2 destilliert und über aktiviertem Molekularsieb (10 Å) aufbewahrt.

Trocknung der verwendeten Reaktionsapparaturen bei Verwendung feuchtigkeitsempfindlicher Reagentien :
Die Reaktionsgefäße wurden mehrere Stunden auf 130°C erwärmt. Die noch heißen Gefäße wurden mit Septen verschlossen und durch mehrmaliges Evakuieren und Belüften mit getrocknetem Argon (Sicapent, Fa. Merck) vollständig mit trockenem Argon gefüllt. Während der gesamten Reaktionszeit wurde der Kolbeninhalt unter Argonüberdruck gehalten.

Darstellung von Lithiumdiisopropylamid(LDA):

In ein, wie oben beschrieben getrocknetes Reaktionsgefäß wurde bei -78°C (Methanol/Trockeneis) Diisopropylamin und Tetrahydrofuran eingespritzt und zu der gerührten Mischung die äquimolare Menge einer 1.6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan gespritzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde auf die Temperatur abgekühlt, bei der das LDA eingesetzt werden sollte.

6.1 Darstellung und Umsetzungen von 57

E- und Z-6-Methyl-2-[(4-chlorphenylthio)methylen] -
cyclohexanon (74) und (75)

3.45 g (0.15 Mol) in kleine Stücke geschnittenes Natrium wurde in 300 cm³ Ether gerührt. Dazu wurden 16.5 g (0.225 Mol) Ethylformiat und 16.8 g (0.15 Mol) 2-Methylcyclohexanon gegeben. Nach Zugabe von 1 cm³ Ethanol wurde nach Starten der Reaktion (Erwärmung) auf 0°C abgekühlt und über Nacht stehengelassen. Dann wurden 3 cm³ Ethanol zugegeben, gerührt und weitere drei Stunden stehengelassen. Nach Zugabe von 100 cm³ Wasser wurde die Etherphase abgetrennt, mit 50 cm³ Wasser gewaschen und die vereinigten Wasserphasen mit Ether gewaschen. Die Wasserphase wurde mit 6 n HCl angesäuert und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Es verblieben 16.1 g (82 %) rohes 6-Methyl-2-(methylenhydroxy)cyclohexanon (72). Das rohe 72 wurde in abs. Pyridin gelöst. Dazu wurden bei 0°C 22.4 g (0.11 Mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden in den

Kühlschrank gestellt. Dann wurden bei 0°C 17.0 g (0.118 Mol) 4-Chlorthiophenol zugegeben und 50 Stunden im Kühlschrank (ca. 5°C) aufbewahrt. Das Pyridin wurde i.Vak. weitgehend abdestilliert und zu dem Rückstand 500 cm³ 1 proz. wässrige NaOH gegeben. Die Mischung wurde viermal mit 100 cm³ Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit Wasser, 25 proz. wässrige KOH, Wasser, gesättigte NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Es verblieben 30.6 g rohes Isomerengemisch.

SC (800 g SiO₂, PE:Ac=20:1) ergab 25.5 g (65 % bezogen auf 2-Methylcyclohexanon) 74 und 75.

Von den gesammelten Fraktionen wurde ein ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆) angefertigt; es ergab sich ein Integrationsverhältnis für die Signale der Vinylprotonen bei $\delta=7.8$ und $\delta=6.6$ von 80/20.

Die ¹H-NMR-Spektren mit steigenden Mengen Verschiebungsreagenz werden in Kap 3.2.1 beschrieben.

Spektren des Isomerengemisches 74 und 75

IR (CCl₄): 3020 (C-H arom.); 1670 (C=O); 1525; 1480;
1100; 1020 cm⁻¹

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): $\delta=1.03$ und 1.16 (2d; J=6 Hz; CH₃-6); 1.30-2.90 (m; 6-H, 5-H, 4-H, 3-H); 6.56 (m; Vinyl-H); 7.00-7.45 (m; Vinyl-H und Aryl-H).

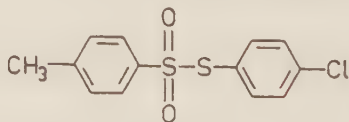
$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, C_6D_6): $\delta=1.40$ (d, $J=6$ Hz; CH_3-6);
 1.50-3.00 (m; 6-H, 5-H, 4-H, 3-H); 6.60
 (m, 0.2H; Vinyl-H); 7.00 (m; Aryl-H)
 7.80 (m, 0.8 H; Vinyl-H).

MS: m/z (% rel. Int.)= 266 (40, M^+); 238 (7,
 $/\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_3/^+$); 143 (11, $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClS}^+$); 123 (40,
 $/\text{M}-143/^+$); 95 (100, $/\text{M}-143-\text{CO}-\text{CH}_3/^+$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClOS}$ (266.8) Gef. m/z 266(M^+ , MS)

Anmerkung:

Bei Ireland ⁶²⁾ wird für die Umsetzung der Methylen-
 hydroxyverbindung zum Tosylat eine Reaktionszeit von
 nur 0.5 Stunden angegeben; anschließend soll sofort
 die Zugabe des Thiols erfolgen. Unter diesen Bedingungen
 entstand aber bei der Umsetzung ausgehend von 2-Methyl-
 cyclohexanon zum größten Teil 222:



222

Die Struktur befindet sich in Übereinstimmung mit dem
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

Schmp. (aus PE): 65-66°C Lit¹⁶¹⁾: 65°C

E- und Z-6,6-Dimethyl-2- [(4-chlorphenylthio)methylen] - cyclohexanon (57) und (76)

25.90 g (97 mMol) Isomerengemisch 74 und 75 wurden in 500 cm³ abs. tert. Butanol gelöst. Dazu wurden bei R.T. 43.54 g (4 Äquiv.) Kaliumtert. butylat gegeben und 30 min. bei 40°C gerührt. Nach Abkühlen auf 0°C wurden 20 cm³ (7 Äquiv.) Iodmethan zugegeben und langsam auf 80°C erwärmt (Rückfluß); anschließend wurde 30 min. bei dieser Temperatur gerührt. Das tert. Butanol wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit Wasser, dann mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt.

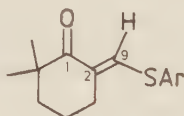
SC (800 g SiO₂, PE:AC=30:1) ergab 15.94 g (57 %) 57 und 76. Dabei konnten 5.44 g vom unpolareren Isomeren (flüssig, Vinylsignal im ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆) bei δ =7.66) rein erhalten werden.

Von den gesammelten Fraktionen, die auch das andere Isomere enthielten, wurde ein ¹H-NMR-Spektrum angefertigt. Das Integrationsverhältnis der Signale der Vinylprotonen bei δ =7.66 und δ =6.50 betrug 2.8. Also enthielten die untersuchten Fraktionen bei einer Gesamtmenge von 7.97g 5.77 g vom flüssigen Isomeren (Vinyl-H bei δ =7.66) und 2.20 g von dem Isomeren mit dem Signal des Vinylprotons bei δ =6.50.

Aus den vereinigten Fraktionen kristallisierte das polarere Isomere aus; das ^1H -NMR-Spektrum des reinen Isomeren zeigte nur das Signal des Vinylprotons bei $\delta=6.50$.

Die ^1H -NMR-Spektren mit steigenden Mengen Verschiebungsreagenz sind in Kap. 3.2.2 beschrieben.

Spektren des flüssigen Isomeren 57



IR (CCl_4): 3040; 2920; 1665 ($\text{C}=\text{O}$); 1540; 1475; 1155;
1100; 1015 cm^{-1} .

UV (Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}}=302 \text{ nm}$ ($\epsilon=12600$)

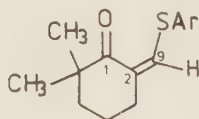
^1H -NMR (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.10(\text{s}; \text{CH}_3-6)$; 1.50-1.90
(m; 5-H, 4-H); 2.20-2.60 (m; 3-H); 7.40
(s; Aryl-H); 7.55 (m, $W_{1/2}=6 \text{ Hz}$).

^{13}C -NMR (CCl_4): $\delta = 18.8$ (t; C-5); 26.3 (q; $-\text{CH}_3$);
28.6(t; C-4); 37.9(t; C-3); 42.8(s; C-6);
129.1(d), 131.7(d), 131.8(s), 132.4(s);
arom. C, C-9; 138.7(d; C-9); 201.8(s; C-1).

MS: m/z (% rel. Int.)= 280(55, M^+); 252(33, $/\text{M}-\text{CO}/^+$);
237(33, $/\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_3/^+$); 137(76, $/\text{M}-\text{SAr}/^+$);
109(100, $/\text{M}-\text{CO}-\text{SAr}/^+$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClOS}$ (280.8) Gef. m/z=280 (M^+ , MS)

Charakterisierung des kristallinen Isomeren 76



Schmp.: 104-105°C (aus PE) Lit.⁴³): 104-105°C

IR (CCl₄): 3040; 2920; 1650(C=O); 1515; 1470 cm⁻¹.

UV (Cyclohexan): λ_{max} = 316 nm (ε = 16900)

¹H-NMR (60 MHz, CCl₃): δ = 1.10(s; 6-CH₃); 1.50-1.90
2.20-2.60(m; 3-H); 6.65(m, W_{1/2} = 6 Hz; Vinyl-H)
6.65(m; Aryl-H).

¹³C-NMR (CCl₄): δ = 20.1(t; C-4); 26.5(q; CH₃); 32.7
(t; C-4); 38.2(t; C-3); 43.0(s; C-6); 128.8
(2), 129.3(d), 131.9(d), 133.8(s), 136.7(s)
arom.C und C-2; 141.9(d; C-9); 204.4(s; C-1).

MS: m/z { % rel. Int.} = 280(56, M⁺); 252(19, /M-CO/⁺);
237(33, /M-CO-CH₃/⁺); 206(15); 137(76,
/M-SAr/⁺); 109(100, /M-CO-SAr/⁺).

C₁₅H₁₇ ClOS (280.8) Gef. m/z 280 (M⁺, MS)

Zur Deprotonierung und Isomerisierung von 57

a) in THF ohne HMPT

334 mg (1.19 mmol) reines 57 ($^1\text{H-NMR}$ in C_6D_6 : kein Signal bei $\delta=6.6$) wurden bei -78°C zu 1.1 Äquiv. LDA gegeben und eine Stunde bei dieser Temp. gerührt. Eine Probe wurde aus dem Reaktionsgefäß entnommen und zu D_2O gespritzt. Nach Extraktion mit Ether, Trocknen mit MgSO_4 und Einengen wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6) angefertigt. Vergleich mit dem Spektrum des Eduktes bewies, daß zu mindestens 80 % Deprotonierung stattgefunden hatte. Zu dem Rest im Reaktionsgefäß wurde unmittelbar nach Entnahme der Probe zur Bestimmung des Deuterierungsgrades 1 cm^3 gesättigte NH_4Cl -Lösung gegeben, auf R.T. erwärmt, mit Ether extrahiert und die organische Phase nach Trocknen über MgSO_4 eingeeengt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6) ergab ein Integrationsverhältnis für die Signale der Vinylprotonen bei $\delta=7.6$ und $\delta=6.6$ von 5.5/1.0. Also lag nach einer Stunde Reaktionszeit bei -78°C ein Isomerengemisch aus 85 % 57 und 15 % 76 vor.

b) in THF in Gegenwart von HMPT

Die Darstellung des Anions erfolgte wie unter a) beschrieben. Nach 45 min. Reaktionszeit bei -78°C wurde mit 0.4 cm^3 abs. HMPT versetzt und dann ein Äquiv. Essigsäure zugegeben. DC (PE:EE=25:1, zweimal entwickelt)

zeigte, daß nur das E-Isomere 57 vorhanden war.

Nach Versetzen mit Wasser und Extraktion mit Ether wurde die Etherphase nach Trocknung mit MgSO_4 eingengt. Eine Probe des Rückstandes wurde in CH_2Cl_2 gelöst und durch GC untersucht.

GC-Bedingungen: OV 101, 10 m, Innendurchmesser 0.28 mm; Temp.: Säule 2 min. 150°C , dann $150-210^\circ\text{C}$ $2^\circ\text{C}/\text{min.}$; FID 280°C ; Einspritzblock 180°C ; Vordruck 1.0-0.5 bar H_2 . Es ergab sich ein Isomerenverhältnis von 57/76=93/7.

c) Isomerisierung von 57 in stark verdünnter CH_2Cl_2 -Lösung unter Lichteinfluß

Nach fünf Tagen Stehen bei R.T./Lichteinfluß resultierte ein Isomerenverhältnis von 57/76=87/13 (GC).

Das Gemisch wurde weiter mittels HPLC untersucht.

HPLC-Bedingungen: Säule SI 100, 10 m, Laufmittel PE/EE=300/1 // $0.2 \text{ cm}^3/\text{min.}$. Detektor 254 nm.

Nach insgesamt achtzehn Tagen resultierte ein Isomerenverhältnis von 57/76=74/26. (Berechnung des Isomerenverhältnisses unter Berücksichtigung der verschiedenen Adsorptionswerte bei 254 nm).

6,6-Dimethyl-2- [(4-chlorphenylthio)iodmethylen]-
cyclohexanon (91)

Zu einer Lösung von 680 mg (2.42 mMol) 57 in THF/HMPT (10:1) wurden bei -78°C 1.2 Äquiv. LDA gegeben und bei dieser Temp. zwei Stunden gerührt. Dann wurde langsam eine Lösung von 768 mg (3.0 mMol) Iod in THF zugetropft. Nach einer Stunde bei -78°C und einer Stunde bei R.T. wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen mit ges. NaCl-Lösung und Natriumthiosulfatlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, und eingeengt. SC (40 g SiO_2 , PE/EE=100:1) ergab 304 mg (31%) 91.

IR (CCl_4): 2920; 1700(C=O); 1580-1500; 1478; 1100 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ =1.13(s; $-\text{CH}_3$); 1.60-2.00 (m; 3-H, 4-H); 2.30-3.10(m; 5-H); 7.15 (s; Aryl-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 22.1(t; C-5); 23.8(q; C-7, C-8); 36.5 (t; C-4); 41.4(t; C-4); 47.0(s; C-6); 85.0 (s; C-9); 129.5(d), 132.6(d), 134.3(s), 133.9 (s) arom. C; 153.7(s; C-2); 208.3(s; C-1).

MS: m/z (% rel. Int.)= 406(9, M^+); 279(39, M-I^+); 251(2, M-I-CO^+); 85(64); 83(100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClIOS}$ (406.7) Gef. m/z 406 (M^+ , MS)

6,6-Dimethyl-2- [(4-chlorphenylthio)trimethylsilyl-
methylen] cyclohexanon (92)

281 mg (1.0 mMol) 57 wurden zu 1 Äquiv. LDA in THF bei -78°C gegeben und 45 min. bei dieser Temp. gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 0.6 cm^3 HMPT und von 139 mg (1.28 mMol) Trimethylchlorsilan. Anschließend wurde zwei Stunden bei -30°C gerührt. das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser geschüttet und zweimal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherphasen wurden dreimal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt.

SC (PE/EE=100:1) ergab 111.6 mg (32%) 92.

IR (CCl_4): 2920; 1675(C=O); 1470 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta=0.00(\text{s}; \text{Si}(\text{CH}_3)_2)$; 0.95
(s; $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.40-1.60(m; 5-H, 4-H);
2.20-2.60(m; 3-H); 6.80-7.20(m; Aryl-H).

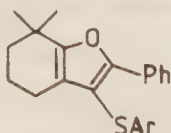
MS: m/z (% rel. Int.)= 352(6, M^+); 337(41, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$);
322(5); 209(32); 73(100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClOSSI}$ (352.9) Gef. m/z 352 (M^+ , MS)

7,7-Dimethyl-3-(4-chlorphenylthio)-2-phenyl-
4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran (94)

280 mg (1.0 mMol) 57 wurden zu 1.0 Äquiv. LDA in 5cm^3 THF bei -78°C gegeben. Dazu wurden nach zwei Stunden Rühren bei dieser Temp. 106 mg (1.0 mMol) frisch destilliertes Benzaldehyd gespritzt und der Reaktionsansatz langsam auf R.T. erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis geschüttet und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit 190.2 mg (1.0 mMol) p-Toluolsulfonsäure 10 min. gerührt. Dann wurde mit Wasser versetzt und die CH_2Cl_2 -Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. SC (PE/EE=50:1) ergab 90.3 mg (25%) reines 94 und 62.9 mg (17%) etwas verunreinigtes 94.

Schm.: $65-68^\circ\text{C}$ (aus PE)



IR (CCl_4): 3040; 2920; 1625; 1625; 1600; 1480 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta=1.30(\text{s}; -\text{CH}_3)$; 1.70-1.90 (m; 5-H, 6-H); 2.00-2.30(m; 4-H); 7.00-8.00(m; Aryl-H, Phenyl-H).

MS: m/z (% rel. Int.)= 368(46, M^+); 353 (100, $/M-CH_3/^+$);
286(17); 143(32); 108(17).

$C_{22}H_{21}ClOS$ (368.9) Ber. C 71.6 H 5.7

Gef. C 71.3 H 5.5

Umsetzung von 65 als Cuprat mit Iodmethan zu 89 und 101

314 mg (1.1 mMol) 57 wurden bei $-78^{\circ}C$ mit 1.2 Äquiv. LDA zwei Stunden gerührt. Diese Lösung wurde zu einer bei $-78^{\circ}C$ gerührten Suspension von 105 mg (0.55 mMol) CuI in Ether gespritzt. Dann wurde auf $-35^{\circ}C$ erwärmt und nach einer Stunde 0.4 cm³ HMPT und 234 mg (1.65 mMol) MeI zugegeben. Nach 30 min. bei $-35^{\circ}C$ wurde langsam auf R.T. erwärmt. Nach drei Stunden wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über $MgSO_4$ wurde eingeeengt. SC (20 g SiO_2 , PE/Ac=80:1) ergab: 60.6 mg (35%) Thioether 101, 63 mg (20%) E-Produkt 89 und 25 mg (8%) E-Edukt 57.

Charakterisierung von Methyl-(4-chlorphenyl)thioether (101)

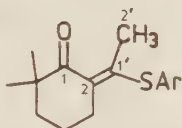
IR (CCl_4): 2920; 2850; 1485; 1095 cm⁻¹.

1H -NMR (60 MHz, CCl_4): δ =2.40(s; $-CH_3$); 7.10(s; Aryl-H)

MS: m/z (% rel. Int.)= 158(100, M^+); 143(50; $/M-CH_3/^+$);
108(40), 45(25).

C_7H_7ClS (158.6) Gef. m/z 158 (M^+ , MS)

Charakterisierung von E-6,6-Dimethyl-2-[1-(4-chlor-phenylthio)ethyliden] cyclohexanon (89)



IR (CCl_4): 3020; 2915; 1685($C=O$); 1475; 1095 cm^{-1} .

1H -NMR (60 MHz, C_6D_6): δ = 1.10(s; CH_3 -6); 1.33-1.40 (m; 5-H, 4-H); 2.00(m, $W_{1/2}=5Hz$; CH_3 -1'); 2.50-2.90(m; 3-H); 6.90(m; Aryl-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 20.9(q; C-2'); 21.1(t; C-5); 25.1(q; C-7, C-8); 33.0(t; C-4); 39.9 (t; C-3); 45.8(s; C-6); 129.3(d), 131.2(s) 134.2(s), 134.4(d), 136.5(s), 139.3(s) Aryl-C und C-2, C-1'; 207.8(s; C-1).

UV (Cyclohexan): λ_{max} = 294 nm ($\epsilon=9815$) und

λ_{max} = 263 nm ($\epsilon=7775$)

MS: m/z (% rel. Int.) = 294(44, M^+); 266(8, $/M-CO/^+$); 251(26, $/M-CO-CH_3/^+$); 151(62, $/M-SAr/^+$); 123(92, $/M-SAr-CO/^+$); 41(100).

$C_{16}H_{19}ClOS$ (294.8) Ber. C 65.2 H 6.5

Gef. C 65.1 H 6.4

Umsetzung von 65 mit Iodmethan in THF/HMPT bei -30°C
zu 89

377 mg (1.4 mmol) 57 wurden bei -78°C zwei Stunden
mit 1.2 Äquiv. LDA umgesetzt. Dann wurden 0.1 cm^{-1}
HMPT und 382 mg (2.68 mmol) Iodmethan zugegeben, auf
 -22°C bis -30°C erwärmt und eine Stunde bei dieser
Temp. gerührt; dann wurde bei dieser Temp. mit einer
gesättigten NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Ether aus-
geschüttelt. Nach Trocknen über MgSO_4 wurde eingeeengt.
SC (10 g SiO_2 , PE/Ac=40:1) ergab 197 mg (53%) 89 und
49 mg (13%) E-Edukt 57 neben 42 mg (20%) 101.

Umsetzung von 65 in THF/HMPT mit Iodmethan bei
Raumtemperatur zu 89, 90, 97, 100 und 101

280 mg (1.0 mMol) 57, in 2 cm³ THF gelöst, wurden
bei -78°C zu 1.0 mMol LDA gegeben und zwei Stunden
bei dieser Temp. gerührt. Dann wurden 0.6 cm³ HMPT
und 184 mg (1.3 mMol) Iodmethan zugegeben und zwei
Stunden bei -30°C gerührt. Nach Erwärmen auf R.T.
wurde über Nacht stehengelassen. Nach Aufarbeitung
ergab SC (PE/Ether=50:1):

52 mg (18%) 100,

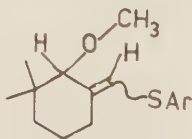
39 mg (13%) 97,

69 mg (24%) 89,

17 mg (6%) 90,

20 mg (12%) 101.

Charakterisierung von 6,6-Dimethyl-2-[(4-chlorphenyl-
thio)methylen] cyclohexanolmethylether (100)



IR (CCl₄): 2920; 1470; 1090 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₃): δ = 0.85 und 1.05(2s; CH₃-6);
1.40-1.80(m; 5-H, 4-H); 3.20(s; OCH₃); 3.85
(s; 1-H); 6.10 und 5.90(2s; Vinyl-H der
beiden Isomeren); 7.10(s; Aryl-H).

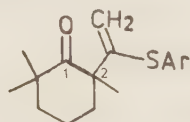
MS: m/z (% rel. Int.)= 296(8, M⁺); 103(100); 71(74); 43(25).

C₁₆H₁₉ClOS (296.8)

Ber. C 64.7 H 7.1

Gef. C 64.6 H 7.1

Charakterisierung von 6,6- Dimethyl-2-methyl-
2-[1-(4-chlorphenylthio)vinyl] cyclohexanon (97)



IR (CCl₄): 2920; 1695(C=O); 1470 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 und 1.20 (2s; CH₃-6);
1.30(s; CH₃-2); 1.70-2.80(m; 5-H, 4-H, 3-H)
4.65 und 5.20(2m; =CH₂); 7.30 (s; Aromaten-H).

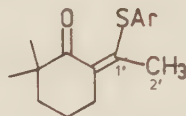
MS: m/z (% rel. Int.)= 308(10, M⁺); 293(2, /M-CH₃/⁺);
265(4); 251(8); 154(27); 69(80); 41(100).

C₁₇H₂₁ClOS (308.9)

Ber. C 66.1 H 6.8

Gef. C 65.8 H 6.7

Charakterisierung von Z-6,6-Dimethyl-2-[1-(4-chlor-phenylthio)ethyliden] cyclohexanon (90)



Schmp.: 92-93°C (aus PE)

IR (CCl_4): 2960; 1670(C=O); 1640; 1470; 1035 cm^{-1} .

UV (Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}} = 308 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7150$)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): $\delta = 1.10(\text{s}; \text{CH}_3\text{-6})$; 1.60-1.80 (m; 5-H, 4-H, =CCH₃); 2.30-2.60(m; 3-H); 7.17(s; Aryl-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 20.2(\text{t}; \text{C-5})$; 20.7(q; C-2'); 26.2(q; C-7, C-8); 31.1(t; C-4); 38.4 (t; C-3); 43.5(s; C-6); 129.1(d), 130.2(s), 132.7(s), 135.7(d), 134.8(s) und 146.3 (s) Aryl-C, C-2 und C-1').

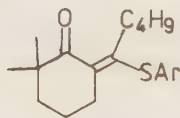
MS: m/z (% rel. Int.) = 294(74, M^+); 266(10, $[\text{M}-\text{CO}]^+$); 251(28, $[\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_3]^+$); 151(85, $[\text{M}-\text{SAr}]^+$); 123(100, $[\text{M}-\text{SAr}-\text{CO}]^+$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClOS}$ (294.8) Ber. C 65.2 H 6.5
Gef. C 65.3 H 6.4

Umsetzung von 65 mit 1-Iodbutan

280 mg (1.0 mMol) 57 wurden in 2 cm³ THF gelöst, bei -78°C mit 1 Äquiv. LDA versetzt und zwei Stunden bei dieser Temp. gerührt. Dann wurden 95 mg (0.5 mMol) CuI zugegeben und 90 min. bei -78°C gerührt. Nach Aufwärmen auf -35°C wurde 0.6 cm³ HMPT zugesetzt und nach Aufwärmen auf 0°C 324 mg (1.8 mMol) 1-Iodbutan. Nach Rühren über Nacht bei R.T. wurde mit Wasser und Ether versetzt, die Etherphase dreimal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. SC (PE, dann PE/EE=100:1) ergab 58 mg (29%) 104, 53 mg (16%) 103, 31 mg (11%) 57 und 20 mg einer nicht identifizierten Substanz.

Charakterisierung von 6,6-Dimethyl-2- [1-(4-chlor-phenylthio)pentyliden]cyclohexanon (103)



IR (CCl₄): 3030; 2910; 1685(C=O); 1500-1610; 1095 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.15(s; CH₃-6); 0.80-1.70 (m; CH₂CH₂CH₃); 1.70-1.90(m; CH₂-4, CH₂-5); 1.90-2.45(m; CH₂-2*); 2.60-2.95(m; CH₂-3); 7.25(s; Aryl-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 336 (22, M^+); 293(2, $/M-CO-CH_3/^+$);
193(100, $/M-SAr/^+$); 165(25, $/M-SAr-CO/^+$).

$C_{19}H_{25}ClOS$ (336.9) Ber. C 67.73 H 7.48 S 9.51 Cl 10.52
Gef. C 67.84 H 7.55 S 9.45 Cl 10.43

Charakterisierung von 1-Butyl(4-chlorphenyl)thio-
ether (104)

IR (CCl_4): 3030; 2920; 1900-1850; 1650-1600; 1480;
1095 cm^{-1} .

1H -NMR (60 MHz, CCl_4): δ = 0.95(t, $J=6Hz$; $-CH_3$);
1.30-1.80(m; $CH_2CH_2CH_3$); 2.86(t, $J=7Hz$;
 $S-CH_2-$); 7.10(s; Aryl-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 200(50, M^+); 157(21, $/M-C_3H_7/^+$);
144(100, $/C_6H_5ClS/^+$).

$C_{10}H_{25}ClOS$ (200.7) Gef. m/z 200 (M^+ , MS)

Umsetzung von 65 mit 1-Iodhexan

270 mg (0.96 mmol) 57 wurden zu einer Lösung von 1.2 Äquiv. LDA in 2 cm³ THF bei -78°C gegeben und zwei Stunden bei dieser Temp. gerührt. Diese Mischung wurde zu einer gerührten Suspension von 91.4 mg (0.48 mmol) CuI in 2 cm³ Ether bei -78°C gespritzt. Dann wurde auf -30°C erwärmt und nach einer Stunde Rühren bei dieser Temp. 0.4 cm³ HMPT und 360 mg (1.44 mmol) 1-Iodhexan zugegeben. Anschließend wurde auf R.T. erwärmt und zwei Stunden gerührt. Nach Zugabe von 1 cm³ gesättigter NH₄Cl-Lösung wurde dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. SC (PE/EE=400:1) ergab 83 mg (35%) 106 und 44 mg 105 (17%) neben 130 mg (48%) zurückgewonnenem 57.

Charakterisierung von 6,6-Dimethyl-2-[(4-chlorphenylthio)heptyliden] cyclohexanon (105)

IR (CCl₄): 3020; 2925; 1690(C=O); 1475; 1095 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 1.10(s; CH₃-6); 1.00-1.90 (m; SCH₂(CH₂)₄CH₃, CH₂-4, CH₂-5); 2.00-2.50(m; CH₂-1'); 7.30(s; Aryl-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 364(40, M^+); 321(3, $/M-CO-CH_3/^+$)
221(100, $/M-C_6H_4ClS/^+$).

$C_{21}H_{29}ClOS$ (364.9)

Ber. C 69.11 H 8.01 S 8.78 Cl 9.71

Gef. C 69.07 H 8.07 S 8.74 Cl 9.66

Charakterisierung von 1-Hexyl-(4-chlorphenyl)thio-
ether (106)

IR (CCl_4): 3020; 2920; 1870; 1630; 1470; 1095 cm^{-1} .

1H -NMR (60 MHz, CCl_4): δ = 0.90-1.90(m; $(CH_2)_4CH_3$);
2.90(t, $J=6Hz$; SCH_2-); 7.10(s; Aryl-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 228(53, M^+); 200(37, $/M-C_2H_4/^+$);
171(2, $/M-C_4H_9/^+$); 157(46, $/M-C_5H_{11}/^+$);
144(100, $/C_6H_4ClS/^+$).

$C_{12}H_{17}ClS$ (228.8) Gef. m/z 228 (M^+ , MS)

Umsetzung von 65 mit 1-Tosyloxy-2-methylpropan

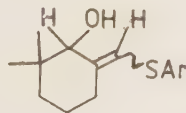
315 mg (1.12 mMol) 57 wurden zu einer bei -78°C gerührten Lösung von 1.2 Äquiv. LDA in 2 cm^3 THF gegeben und zwei Stunden bei dieser Temp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu einer bei -78°C gerührten Suspension von 133 mg (0.6 mMol) CuI in 2 cm^3 Ether gegeben, auf -30°C erwärmt und eine Stunde bei dieser Temp. gerührt. Dann wurden 0.4 cm^3 HMPT und 306 mg (1.35 mMol) 1-Tosyloxy-2-methylpropan zugespritzt und langsam auf R.T. erwärmt. Nach 18 Stunden Rühren wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt und dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten Etherphasen über MgSO_4 wurde eingeeengt. SC (20 g SiO_2 , PE/Ac=8:1) ergab 47 mg (15%) Alkohol 108, 51 mg (23%) Thioether 109 neben 73 mg (23%) 57.

Charakterisierung von 6,6-Dimethyl-2-[1-(4-chlorphenylthio)methylen]cyclohexan-1-ol (108)

IR (CCl_4): 3610 und $3460(\text{OH})$;

3040; 2920; 1690;

1710; 1475; 1095 cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): $\delta = 0.86$ und $1.00(2s; \text{CH}_3-6)$;

$1.40-2.00(m; \text{CH}_2-5, \text{CH}_2-4)$; $2.00-2.80$

$(m; \text{CH}_2-3)$; 4.30 (breites s; 1-H);

5.90 und $6.00(2m, W_{1/2}=4\text{Hz}; \text{Vinyl-H})$;

$7.10(s; \text{Aryl-H})$.

MS: m/z (% rel. Int.)= 282(66, M^+); 144(92, $/C_6H_5ClS/^+$);
139(52, $/M-C_6H_4ClS/^+$); 121(15, $/139-CO/^+$);
81(100, $/139-CO-2CH_3/^+$).

$C_{15}H_{19}ClOS$ (282.8) Gef. m/z 282 (M^+ , MS)

Charakterisierung von 2-Methylpropyl-(4-chlorphenyl)-
thioether (109)

IR (CCl_4): 3020; 2920; 1880; 1630; 1475; 1095 cm^{-1} .

1H -NMR (60 MHz, CCl_4): δ = 1.00(d, $J=6Hz$; $-CH_3$);
1.30-2.20(m; Methin-H); 2.73(d, $J=6Hz$;
Methylen-H); 7.10(s; Aryl-H).

MS: m/z (% rel. Int.)= 200(59, M^+); 171(1, $/M-C_2H_5/^+$);
157(42, $/M-C_3H_7/^+$); 144(100, $/C_6H_5ClS/^+$).

$C_{10}H_{13}ClOS$ (200.7) Gef. m/z 200 (M^+ , MS)

Umsetzung von 65 mit 2-Iodpropan in Gegenwart von CuI

800 mg (2.85 mMol) 57 wurden in 3 cm³ THF gelöst zu 1.2 Äquiv. LDA bei -78°C gegeben und 150 min. gerührt. Diese Lösung wurde mit einer Spritze zu einer Suspension von 280 mg (1.45 mMol) CuI in 3 cm³ Ether bei -78°C überführt. Das Gemisch wurde auf -25°C erwärmt. Nach einer Stunde Rühren bei dieser Temp. wurden 0.8 cm³ HMPT und 510 mg (7.7 mMol) 2-Iodpropan zugespritzt, eine weitere Stunde bei -25°C gerührt und anschließend auf R.T. erwärmt. Nach Versetzen mit gesättigter NH₄Cl-Lösung wurde dreimal mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. SC (50g SiO₂, PE/Ac=80:1) ergab 450 mg (56%) Edukt 57, 71 mg (9%) Alkohol 108 und 118 mg (22%) Thioether 110.

Charakterisierung von 2-Propyl-(4-chlorphenyl)-thioether (110)

IR (CCl₄): 3020; 2920; 1890; 1640; 1475; 1095 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 1.30(d, J=6Hz; -CH₃);
3.35(sept., J=6Hz; Methin-H); 7.13(s; Aryl-H).

MS: m/z (% rel. Int.): 186(2, M⁺); 171(1, /M-CH₃/⁺);
157(36, /M-C₂H₅/⁺); 144(100, /C₆H₅ClS/⁺).

C₉H₁₁ClS (186.7) Gef. m/z 186 (M⁺, MS)

11-(4-Chlorthiophenyl)-2,2,6,6-tetramethyl-1-oxo-
1,2,3,4,6,7,8,9,10,11-decahydro-dibenz[b,f] -
oxepin (111)

a) Umsetzung von 57 mit 1/2 Äquiv. LDA

268 mg (0.96 mMol) 57 wurden mit 0.48 mMol LDA in 4 cm³ THF bei -78°C drei Stunden gerührt. Dünnschichtchromatographische Untersuchung* zeigte, daß noch keine Umsetzung stattgefunden hatte. Dann wurde auf -35°C erwärmt. Nach einer Stunde bei dieser Temp. war das Dimere 111 dünnsschichtchromatographisch nachweisbar; anschließend wurde auf R.T. erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Versetzen mit Ether wurde mit Wasser gewaschen, die Etherphase über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

Das ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆) ergab durch Vergleich der Integration der Signale der Vinylprotonen bei $\delta=7.6$ und 6.4 und das Signal bei $\delta=4.1$ für 11-H des Dimeren: E- und Z-Edukt lagen im Verhältnis 85:15 vor; das Verhältnis E- und Z-Edukt/ 111 betrug 100:43.

b) Umsetzung von 65 mit 2-Iodpropan

280 mg (1.0 mMol) 57 wurden in 5 cm³ THF gelöst. Dazu wurden bei -78°C 1.2 Äquiv. LDA gegeben und bei dieser Temp. drei Stunden gerührt. Dann wurde 0.2 cm³ HMPT zugespritzt und 204 mg (1.2 mMol) 2-Iodpropan.

* (PE/Ac=20:1)

Anschließend wurde auf -25°C erwärmt. Nach 30 min. zeigte die dünnschichtchromatographische Untersuchung (PE/Ac=20:1), daß noch keine Umsetzung stattgefunden hatte. Über Nacht wurde bei R.T. gerührt. Dann wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt, in Ether aufgenommen, mit gesättigter NaCl-Lösung, dann mit Wasser ausgeschüttelt, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. SC (15 g SiO_2 , PE/Ac=75:1) ergab 98 mg (50%) 110 und 120 mg (60%) Dimeres 111.

c) Umsetzung von 65 mit 1-Iodhexan ohne Zusatz von CuI

Die Umsetzung erfolgte analog zu der unter a) beschriebenen mit 2-Iodpropan. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung (PE/Ac=20:1) zeigte auch hier bei Rühren über Nacht bei R.T. vollständigen Umsatz zum Dimeren 111 und dem entsprechenden Thioether 106.

Charakterisierung des Dimeren 111

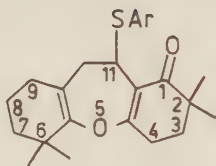
Schmp.: 127-128°C (aus PE)

IR (CCl₄): 3060; 2965;

1710(C=O);

1475; 1090;

1010 cm⁻¹.



UV (Cyclohexan): λ_{max} = 250 nm (ϵ = 13080)

¹H-NMR (250 MHz, CCl₄): δ = 1.047, 1.152, 1.223, 1.304

(4s; -CH₃); 1.500-2.250(m; CH₂-3, CH₂-4,

CH₂-7, CH₂-8, CH₂-9, CH₂-10); 4.053, 4.083,

4.097, 4.128(dd; 11-H)

Zum Aromatenteil des Spektrums: Die Protonen der Thiaryl-funktion bilden ein AA'BB'- System. Aus dem Spektrum geht hervor, daß alle Kopplungskonstanten bis auf J_{AB} verschwindend klein sind. Deshalb können die Signale der aromatischen Protonen wie ein AB-System behandelt werden. Aus dem Spektrum ergibt sich direkt J_{AB}=8.45 Hz.

$$\delta_A - \delta_B = (1790.527 - 1740.234) \text{ Hz} \cdot (1782.227 - 17.779) \text{ Hz} \\ = 41.010 \text{ Hz}$$

Das Zentrum der Aufspaltung liegt bei 1765.440 Hz.

Damit ergibt sich:

$$\delta_{\text{HA}} = 1785.940 \text{ Hz} = 7.144 \text{ ppm}$$

$$\delta_{\text{HB}} = 1744.940 \text{ Hz} = 6.980 \text{ ppm}$$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 20.0$ und $21.2(\text{t}; \text{C-3, C-7, C-8})$;
 $25.1, 25.5, 27.5, 27.6(4\text{q}; -\text{CH}_3)$; $32.3,$
 $39.4, 40.9(3\text{t}; \text{C-4, C-9, C-10})$; $45.3(\text{d};$
 $\text{C-11})$; $45.6(\text{s}; \text{C-2, C-6})$; 108.8 und 118.1
 $(2\text{s}; \text{C-9a, C-11a})$; $127.4(\text{d}), 128.8(\text{d}),$
 $130.6(\text{s}), 136.5(\text{s}): \text{Aryl-C}$; 154.8 und 157.7
 $(2\text{s}; \text{C-4a, C-5a})$; $211.6(\text{s}; \text{C-1})$.

Hochaufgelöstes MS:

m/z	% rel.Int.	Bruttoformel	
418.1578	19.2	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{S}^{37}\text{Cl}$	M^+
416.1593	44.2	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{S}^{35}\text{Cl}$	M^+
401.1361	4.8	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}^{35}\text{Cl}$	$/\text{M}-\text{CH}_3/^{+}$
390.1630	20.9	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{OS}^{37}\text{Cl}$	$/\text{M}-\text{CO}/^{+}$
388.1664	53.6	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{OS}^{35}\text{Cl}$	$/\text{M}-\text{CO}/^{+}$
375.1362	40.5	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{OS}^{37}\text{Cl}$	$/\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_3/^{+}$
373.1374	100.0	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{OS}^{35}\text{Cl}$	$/\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_3/^{+}$
333.0896	8.6	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{OS}^{37}\text{Cl}$	$/\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_3-\text{C}_3\text{H}_6/^{+}$
331.0921	20.5	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{OS}^{35}\text{Cl}$	$/\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_3-\text{C}_3\text{H}_6/^{+}$

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClO}_2\text{S}$ (417.0)

Ber. C 69.13 H 7.01 Cl 8.51 S 7.69

Gef. C 69.18 H 7.06 Cl 8.67 S 7.61

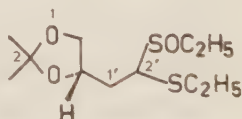
6.2 Darstellung der C₄-Einheiten 141 und 151

(4S,2'ξ)-2,2-Dimethyl-4-[(2-ethylsulfinyl-2-ethylthio)ethyl]-1,3-dioxolan (135)

942 mg (6.2 mMol) Ethylethylthiomethylsulfoxid wurden in 6 cm³ THF gelöst. Dazu wurde bei 0°C ein Äquiv. einer 1.6 molaren Butyllithiumlösung in Hexan gespritzt und eine Stunde bei 0°C gerührt. Anschließend wurden 1.50 g (6.2 mMol) Iodid 131 zugegeben und auf R.T. erwärmt. Nach Rühren über Nacht wurde das Reaktionsgemisch mit Ether verdünnt, zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die Etherphase mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert. SC (65 g SiO₂, PE/Ac=60:1 dann PE/Ac=4:1) ergab 327 mg(18%) 135.

IR (CHCl₃): 2985; 1420; 1380;

1200-1280; 1030cm⁻¹*



¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 1.10-1.60(m; CH₃-2 ,

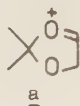
SCH₂CH₃, SOCH₂CH₃); 1.60-2.40(m; CH₂-1);

2.40-3.10(m; SOCH₂, SCH₂); 3.40-3.80

(m; CH₂-5, 4-H); 4.05-4.15(m; 2'-H).

*schwache OH- Banden; es hatten sich wahrscheinlich bereits Spuren von 137 gebildet

MS: (% rel. Int.)= 251(1, /M-CH₃/⁺); 189(7, /M-SOC₂H₅); 173(6); 101(100, a); 43(70).



C₁₁H₂₂O₃S₂ (266.4) Gef. m/z 251 (/M-CH₃/⁺, MS)

(4S,2'ξ)-2,2-Dimethyl-4-[(2-ethylsulfinyl-2-ethylthio)-ethyl]-1,3-dioxolan (136)

3.10 g (25 mMol) Methylmethylthiomethylsulfoxid wurden in 10 cm³ THF gelöst und auf -30°C abgekühlt; dazu wurden 27.5 mMol Butyllithium gegeben, auf 0°C erwärmt und eine Stunde bei dieser Temp. gerührt. Dann wurden langsam 2.42 g (10 mMol) Iodid 131 zugegeben und auf R.T. erwärmt. Nach 17 Stunden wurde das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert, der Rückstand in Ether gelöst, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die Etherphase mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. SC (45 g SiO₂, PE/Ac=1:1) ergab 1.90 g (79%) 136.

IR (CCl₄): 2990; 2960; 1420; 1380; 1370; 1220; 1050 cm⁻¹*

*schwache OH-Banden; es hatten sich wahrscheinlich schon Spuren von 138 gebildet

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ und $1.40(2s; \text{CH}_3-2)$;
2.20 und 2.28(2 Signale; SCH_3); 2.40-2.88
(Multiplettkomplex; SOCH_3); ca. 1.80-2.30
(m; CH_2-1'); 3.60-4.00(m; CH_2-5 , 4-H);
4.00-4.20(m; $2'-\text{H}$).

MS: m/z (% rel. Int.) = 223(2, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$); 175(6);
159(6); 101(68, a(vergl. MS von 135));
43(100).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$ (238.3)

Gef. m/z 223 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, MS)

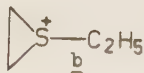
(3S,1ξ)-1-Ethylsulfinyl-1-ethylthio-3,4-butandiol (137)

327.8 mg (1.23 mmol) 135 wurden in 2 cm³ Wasser und 2 cm³ Essigsäure eine Stunde bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann zweimal bei 40°C im Wasserstrahlvak. einrotiert. SC (SiO₂, Ac) ergab 186.8 mg (67%) 137.

IR (CHCl₃): 3640 und 3340(OH); 2985; 2910; 1450;
1200-1260; 1000 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.10-1.70(m; SCH₂CH₃, SOCH₂CH₃); 1.70-2.50(m; CH₂-2); 2.50-3.20(m; SCH₂, SOCH₂); 3.50-4.30 (m; OH, 1-H, 3-H, CH₂-4).

MS: m/z (% rel. Int.) = 195(1, /M-CH₃O/⁺); 149(12); 122(16); 89(100, b); 61(72).



C₈H₁₈O₃S₂ (226.3)

Gef. m/z 195 (/M-CH₃O/⁺, MS)

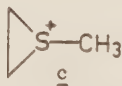
(3S,1ξ)-1-Methylsulfinyl-1-methylthio-3,4-butandiol (138)

3.963 g (16.65 mMol) 136 wurden zwei Stunden mit je 6 cm³ Wasser und Essigsäure bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether zweimal gewaschen; die Etherphase wurde zweimal mit Wasser extrahiert. Die vereinigten Wasserphasen wurden iVak. weitgehend eingeeengt, dann mit Toluol viermal einrotiert. SC (30 g SiO₂, Ac) ergab 2.330 g (71%) 136.

IR (CHCl₃): 3540 und 3360(OH); 2990; 2910; 1420; 1190;
1020 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.60-2.20(m; CH₂-2);
2.10-2.50(Multiplett-komplex; SCH₃);
2.50-2.90(Multiplett-komplex; SOCH₃);
3.40-4.60(m; OH, CH₂-4, 3-H, 1-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 167(2, /M-CH₃O/⁺); 145(8);
117(6); 103(21); 87(25); 75(100, c).



C₆H₁₃O₃S₂ (198.3)

Gef. m/z 167 (/M-CH₃O/⁺)

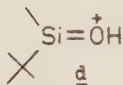
(3S,1ξ)-4-tert.Butyldimethylsilyloxy-1-ethylsulfinyl-
1-ethylthio-3-butanol (139)

171.1 mg (0.757 mMol) Diol 137 wurden in 1 cm³ Pyridin gelöst. Dazu wurden bei 0°C 114.1 mg (0.757 mMol) tert.Butyldimethylsilylchlorid gegeben und bis zur vollständigen Lösung gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch bei ca. 4°C stehengelassen. DC (PE/Ac=3:1 zeigte noch keinen vollständigen Umsatz. Es wurden weitere 70 mg Silylchlorid zugegeben und eine weitere Stunde bei 0°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde dreimal mit Toluol einrotiert, der Rückstand in Ether gelöst, zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. SC (SiO₂, PE/Ac=1:1) ergab 204.4 mg (77%) 139.

IR (CHCl₃): 3640, 3320(OH); 2920; 1460; 1250; 1150 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90 (s; SiC(CH₃)₃); 1.00-1.60(m; SCH₂CH₃, SOCH₂CH₃); 1.60-2.20(m; CH₂-2); 2.50-2.80 (m; SCH₂, SOCH₂); 3.50(d, J=6Hz; CH₂-4); 3.60-4.10(m; 1-H, 3-H, OH).

MS m/z (% rel. Int.) = 283(0.1, /M-C₄H₉/⁺); 265(2, /M-C₄H₉-H₂O/⁺); 245(41, /M-SOCH₂CH₃-H₂O/⁺); 117(100, d); 89(30); 75(64, e); 73(82).



C₁₄H₃₁O₃S₂Si (339.6)

Gef m/z 283 (/M-C₄H₉/⁺, MS)

(3S,1 ξ)-4-tert. Butyldimethylsilyloxy-1-methylsulfinyl-1-methylthio-3-butanol (140) und (3S,1 ξ)-3,4-Di-tert. butyldimethylsilyloxy-1-methylsulfinyl-1-methylthio-butan (142)

Bei einer Umsetzung analog zur Darstellung von 139 wurden 1.1 Äquiv. tert. Butyldimethylsilylchlorid mit 138 umgesetzt. Es resultierten 82% monosilyliertes 140 und 5% disilyliertes 142.

Charakterisierung von 140

IR (CHCl₃): 3620, 3320(OH); 2960; 2920; 1460; 1250; 1110; 1030 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00(\text{s}; \text{Si}(\text{CH}_3)_2)$; 0.90
 $(\text{s}; \text{SiC}(\text{CH}_3)_3)$; $1.50\text{--}2.20(\text{m}; \text{CH}_2\text{--}2)$;
 $2.15\text{--}2.35(\text{m}; \text{SCH}_3)$; $2.40\text{--}2.73(\text{m}; \text{SOCH}_3)$;
 $3.30\text{--}4.10(\text{m}; \text{OH}, 1\text{--H}, 3\text{--H}, \text{CH}_2\text{--}4)$.

MS: m/z (% rel. Int.) = 237(4, /M-C₄H₉-H₂O/+); 231(40,
/M-SOCH₂CH₃/+); 191(11); 175(6); 167(4);
159(6); 117(100, d); 75(83, e); 73(91).

$\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$ (312.5) Gef. m/z 237 (/M-C₄H₉-H₂O/+)

Charakterisierung von 142

IR (CHCl_3): 2920; 1460; 1250; 1110; 1080; 1040 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): $\delta = 0.00(\text{s}; \text{Si}(\text{CH}_3)_2)$; 0.90
 $(\text{s}; \text{SiC}(\text{CH}_3)_3)$; $1.50\text{--}2.10(\text{m}; \text{CH}_2\text{--}2)$;
 $2.10\text{--}2.35(\text{m}; \text{SCH}_3)$; $2.47\text{--}2.57(\text{m}; \text{SOCH}_3)$;
 $3.20\text{--}4.10(\text{m}; 1\text{--H}, 3\text{--H}, \text{CH}_2\text{--}4)$.

MS: m/z (% rel. Int.) = 369(1, /M-C₄H₉/+); 305(33);
295(6); 289(11); 231(47); 147(24); 133(11);
115(11); 73(100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}_2$ (426.8) Gef. m/z 369 (/M-C₄H₉/+, MS)

(3S,1 ξ)-4-tert. Butyldimethylsilyloxy-1-methyl-
sulfinyl-1-methylthio-3-butyl-methansulfonat (141)

200 mg (0.64 mMol) 140 wurden in 2 cm³ Methylene-
chlorid gelöst, 80 mg (0.7 mMol) Triethylamin dazu-
gegeben und die Lösung auf -78°C abgekühlt. Dazu
wurden 80.2 mg (0.7 mMol) Methansulfonsäurechlorid
gegeben. Nach 30 min. Rühren bei -78°C wurden weitere
0.4 Äquiv. Methansulfonsäurechlorid zugespritzt, da
noch kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte.
Nach Erwärmen auf R.T. wurde das Reaktionsgemisch
mit Methylenechlorid verdünnt und mit Wasser gewaschen.
Nach Trocknen über MgSO₄ wurde einrotiert. SC (10 g
SiO₂, PE/Ac=1:2) ergab 230 mg (92%) 141.

IR (CCl₄): 2920; 1470; 1290; 1250; 1175; 1120; 1050 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 2.05-
2.30(m; SCH₃); 2.57-2.80(m; SOCH₃);
3.10(s; SO₂CH₃); 3.40-3.90(m; 1-H, CH₂-4);
4.50-5.00(m; 3-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 237(7, /M-153/+); 231(45);
173(21); 153(83; /(CH₃)₂Si=O-SO₂CH₃/+);
121(10); 117(14, d); 75(52, e); 73(100).

C₁₃H₃₀O₅S₃Si (390.6) Gef. m/z 237 (/M-153/+, MS)

(S)-4-Benzylöxy-1-tert.butyltrimethylsilyloxy-
2-butanol (149) und (S)-4-Benzylöxy-1,2-ditert.-
butyltrimethylsilyloxy-butan (150)

2.96 g (11.17 mmol) 145 wurden in 10 cm³ Pyridin gelöst. Dazu wurden bei 0°C 1.69 g (11.21 mmol) tert. Butyltrimethylsilylchlorid gegeben und bis zur vollständigen Auflösung gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 22 Stunden bei 4°C aufbewahrt; dann wurde mit 50 cm³ Ether versetzt und siebenmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Abdestillieren des Ethers ergab SC (60 g SiO₂, PE/EE=2:1) 2.81 g (87%) 149 und 40 mg (1%) 150.

Charakterisierung von 149

IR (CHCl₃): 3480(OH); 2940; 2870; 1470; 1320; 1260;
1100 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₃); 0.90
(s; SiC(CH₃)₃); 1.50-2.00(m; CH₂-3);
2.65-2.90(m; OH); 3.33-3.83(m; CH₂-1,
2-H, CH₂-4); 4.43(s; CH₂-Ph);
7.25(s; Aromaten-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 253(0.5, /M-C₄H₉/⁺); 151(4);
91(100, /C₇H₇/⁺).

C₁₇H₃₀O₃Si (310.5) Gef. m/z 253 (/M-C₄H₉/⁺)

Charakterisierung von 150

IR (CHCl_3): 2920; 2840; 1460; 1360; 1250; 1080 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): $\delta = 0.00(\text{s}; \text{Si}(\text{CH}_3)_2)$; 0.90
($\text{s}; \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.50-2.00($\text{m}; \text{CH}_2$ -3);
3.33-3.83($\text{m}; \text{CH}_2$ -1, 2-H, CH_2 -4); 4.43
($\text{s}; \text{CH}_2$ -Ph); 7.25($\text{s}; \text{Aromaten-H}$).

MS: m/z (% rel. Int.) = 337(10); 281(3); 263(4); 211(9);
207(28); 147(14); 133(6); 115(13); 91(50);
73(100).

$\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2$ (424.8)

(S)-4- Benzyloxy-1-tert.butylidimethylsilyloxy-
2-butyl-methansulfonat (151)

1.00 g (3.23 mMol) 149 wurden in 5 cm³ Methylenchlorid gelöst. Bei -78°C wurden 0.84 cm³ (6.00 mMol) Triethylamin und 0.25 cm³ (3.30 mMol) Methansulfonsäurechlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch langsam auf R.T. erwärmt. Nach Verdünnen mit Methylenchlorid wurde dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert. SC (30 g SiO₂, PE/Ac=5:1) ergab 1.17 g (95%) 151.

IR (CHCl₃): 2920; 2860; 1470; 1370; 1265; 1185;
1115 cm⁻¹.

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 0.08(s; Si(CH₃)₂);
0.90(s; SiC(CH₃)₃); 1.70-2.13(m; CH₃-3);
3.00(s; SO₂CH₃); 3.50-3.85(m; CH₂-1,
CH₂-4); 4.50(s; CH₂-Ph); 4.70-4.95
(m; 2-H); 7.20(s; Aromaten-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 388(0.05, M⁺); 253(0.25);
235(0.5); 153(6); 91(100, /C₇H₇/⁺).

C₁₈H₃₂O₅SSi (388.6) Gef. m/Z 388 (M⁺, MS)

6.3 Umsetzungen von 122 mit C₁-Einheiten

N,N-Diethyl-4-tert.butyltrimethylsilyloxy- but-2-enamid (160)

a) Umsetzung von 122 mit Ethylethylthiomethylsulfoxid/1-Hexinylkupfer

76 mg (0.5 mMol) Ethylethylthiomethylsulfoxid wurden mit 1.1 Äquiv. LDA bei 0°C eine Stunde gerührt. In einem anderen Reaktionskolben wurden zu einer Suspension von 73 mg (0.5 mMol) 1-Hexinylkupfer in 5 cm³ THF 0.25 cm³ (1.0 mMol) Tributylphosphin gegeben und 10 min. gerührt, bis eine klare Lösung resultierte. Zu dieser, auf -78°C abgekühlten Lösung wurde die auf -78°C gekühlte Lösung des Anions gespritzt. 30 min. wurde bei dieser Temp. gerührt. Dann wurden 200 mg (0.5 mMol) 122 zugegeben. Nach 45 min. zeigte DC (PE/Ac=3:1), daß schon etwas Eliminierungsprodukt 160 entstanden war. Nach 42 Stunden bei 4°C war die Umsetzung beendet. Nach Aufarbeitung (Extraktion mit Ether, Trocknung der Etherphase mit MgSO₄ und Einengen) ergab SC (35 g SiO₂, PE/Ac=3:1) 126.5 mg (91%) 160.

b) Umsetzung von 122 mit KCN/Ethanol

In einem Druckgefäß wurden 100 mg (0.25 mMol) 122 75 mg (0.5 mMol) getrocknetes KCN und 0.5 cm³ über aktiviertes Molekularsieb getrocknetes Ethanol bei 80°C 3.5 Stunden gerührt. DC (PE/Ac=5:1) zeigte, daß kein 122 mehr vorhanden war. Nach Versetzen mit gesättigter NaCl-Lösung wurde dreimal mit Ether extrahiert und die vereinigten Etherphasen nach Trocknen mit MgSO₄ eingengt. Es verblieben 54 mg (78%) dünnenschichtchromatographisch und ¹H-NMR-spektroskopisch sauberes 160.

IR (CHCl₃): 2920; 1605; 1470; 1130 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90 (s; SiC(CH₃)₃); 1.20(t, J=6Hz; N(CH₂CH₃)₂); 3.40(q; N(CH₂CH₃)₂); 4.30-4.50(m; CH₂-4); 6.20-7.10(Multiplettkomplex; Vinyl-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 256(3, /M-CH₃/⁺); 214(100, /M-C₄H₉/⁺); 140(8); 75(11, e); 73(20).

C₁₄H₂₉NO₂Si (271.5) Gef. m/z 256 (/M-CH₃/⁺, MS)

6.4 Synthese und Umsetzungen der Modellssubstanzen

3-Octyl-1,3-dithian (154)

1.563 g (13.0 mMol) sublimiertes 1,3-Dithian wurden in 5cm³ THF gelöst. Dazu wurden bei -40°C 1.2 Äquiv. einer 1.6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben und nach Erwärmen auf -20°C zwei Stunden bei dieser Temp. gerührt. Bei -78°C wurden 3.30 g (12.9 mMol) 3-Iodoctan zugegeben und der Ansatz 16 Stunden bei -12°C aufbewahrt. Dann wurde mit Wasser versetzt, mit Ether zweimal ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. DC (PE/Ac=20:1) zeigte, daß kein Iodid mehr vorhanden war. SC (PE/Ac=150:1) ergab 469 mg (15%) 154.

IR (CCl₄): 2920; 1460; 1423; 1275; 1185 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 0.60-2.30(m; Ketten -CH₂CH₃, CH₂-5); 2.60-2.90(m; CH₂-4, CH₂-6); 3.93-4.10(m; 2-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 232(34, M⁺); 119(100, /C₄S₂H₇/⁺); 106(12); 73(11); 55(15); 41(32).

C₁₂H₂₄S₂ (232.4) Gef. m/z 232 (M⁺, MS)

3-(Methylsulfinyl-methylthiomethyl)-octan (155)

Zu 837 mg (6.74 mMol) Methylmethylthiomethylsulfoxid in 2 cm³ THF wurden bei 0°C 1.2 Äquiv. einer 1.6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben und eine Stunde bei dieser Temp. gerührt. Dazu wurden 1.700 g (7.52 mMol) 3-Iodooctan durch ein Septum gespritzt und auf R.T. erwärmt. Nach zwei Stunden zeigte DC (PE/Ac=1:1), daß kein Iodid vorhanden war. Nach Versetzen mit Wasser wurde zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. SC (PE/Ac=1:1) ergab 413 mg (23%) 155. Die reine Substanz war dünnschichtchromatographisch nicht einheitlich, da die erwarteten Diastereomeren entstanden waren.

IR (CCl₄): 2920; 1460; 1420; 1380; 1290; 1050 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 0.70-1.90(m; Ketten CH₂CH₃); 2.18 und 2.23(2 Signale; SCH₃); 2.53 und 2.65(2 Signale; SOCH₃); 3.45(m, W_{1/2}=8Hz; SCHSO).

MS: m/z (% rel. Int.) = 173(39, /M-SOCH₃⁺); 83(35)
79(89); 61(100); 55(66); 41(60).

C₁₁H₂₄OS (236.4) Gef. m/z 173 (/M-SOCH₃⁺, MS)

3-(Ethylsulfinyl-ethylthiomethyl)-octan (156)

a) Darstellung ohne 1-Hexinylkupferzusatz

456 mg (3.0 mMol) über aktiviertem Molekularsieb getrocknetes Ethylethylthiomethylsulfoxid wurde bei 0°C mit 1.1 Äquiv. LDA in 2 cm³ THF versetzt und eine Stunde bei dieser Temp. gerührt. Dazu wurden bei 0°C 730 mg (3.0 mMol) 3-Iodoctan gegeben und auf R.T. erwärmt. Nach 16 Stunden wurde mit Wasser versetzt, zweimal mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen mit NaCl-Lösung gewaschen und eingeengt. SC (40g SiO₂, PE/Ac=2:1) ergab 383 mg (48%) 156.

b) Darstellung mit 1-Hexinylkupferzusatz

228 mg (1.5 mMol) über aktiviertem Molekularsieb getrocknetes Ethylethylthiomethylsulfoxid wurde bei 0°C mit 1.1 Äquiv. LDA in THF eine Stunde lang gerührt. Diese Lösung wurde zu der klaren Lösung gegeben, die aus 253 mg (1.75 mMol) 1-Hexinylkupfer in THF und 0.85 cm³ (3.5 mMol) Tributylphosphin nach 10 min. Rühren bei R.T. resultierte und dann auf -78°C abgekühlt wurde. Nach 30 min. Rühren bei -78°C wurde 3-Iodoctan zugegeben. Nach einer Stunde bei dieser Temp. war noch kein Umsatz feststellbar. Nach 48 Stunden bei R.T. wurde wie oben aufgearbeitet. Es resultierten 206 mg (52%) 156.

IR (CCl₄): 2920; 1460; 1380; 1265; 1050 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 0.70-2.30(m; Ketten CH₂CH₃, SCH₂CH₃, SOCH₂CH₃); 2.30-3.15(m; SCH₂, SOCH₂); 3.30-3.50(m; SOCHS).

MS: m/z (% rel. Int.) = 187(46, /M-SOCH₂CH₃/⁺); 83(56); 75(85); 69(100); 55(86); 41 (83).

C₁₃H₂₈OS₂ (264.5) Gef. m/z 187 (/M-SOCH₂CH₃/⁺, MS)

Hydrolyse von 156 zu 2-Ethyl-heptanal (157)

72.6 mg (0.275 mMol) 156 wurden in 80 proz. wässrigem Acetonitril gelöst und zu einer Suspension von 115 mg (1.14 mMol) CaCO₃ und 309 mg (1.14 mMol) HgCl₂ in demselben Lösungsmittel gegeben und bei 80°C 5 Stunden gerührt. Da noch etwas 156 vorhanden war

DC PE/Ac=20:1, wurde noch jeweils ein Äquiv. CaCO₃ und HgCl₂ zugefügt und weitere 3 Stunden bei 80°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde filtriert, der Rückstand mit Ether gewaschen, die Etherlösung zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung, dann mit einer verdünnten Na₂S-Lösung, darauf mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vorsichtig eingeengt. Es verblieben 37 mg (90%) 2-Ethyl-heptanal (157) (in Übereinstimmung mit dem ¹H-NMR-Spektrum).

1-tert.Butyldimethylsilyloxy-2-octanol (164) und

1,2-Ditert.butyldimethylsilyloxy-octan (165)

1.462 g (10.0 mMol) 1,2- Octandiol wurden in 12 cm³ Pyridin gelöst. Dazu wurden bei 0°C 1.657 mg (11.0 mMol) tert.Butyldimethylsilylchlorid geg. und nach Lösen des Silylchlorids 15 Stunden bei 4°C aufbewahrt. Das Pyridin wurde bei 40°C im Wasserstrahlvak. abdestilliert; anschließend wurde mit Toluol dreimal und einmal mit EE einrotiert. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung an 70 g SiO₂ mit CHCl₃/EE= 10:1 chromatographiert. Es resultierten 2.458 g (94%) monosilyliertes 164 und 38 mg (2%) disilyliertes 165.

Charakterisierung von 164

IR (CCl₄): 3580(OH); 2940; 1460; 1260; 1100 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90 (s; SiC(CH₃)₃); 1.00-1.50(m; Ketten-CH₂CH₃); 1.90-2.10(breites s; OH); 3.10-3.70(m; CH₂-1, 2-H).

MS: m/z (% rel. Int.)= 203(7, /M-C₄H₉⁺); 185(3, /M-C₄H₉-H₂O⁺); 105(43); 75(100, e); 69(71).

C₁₄H₃₂O₂Si (260.4) Gef. m/z 203 (/M-C₄H₉⁺, MS)

Charakterisierung von 165

IR (CHCl_3): 2915; 1480; 1470; 1260; 1115 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00(\text{s}; \text{Si}(\text{CH}_3)_2)$; 0.90
(s; $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.00-1.50(m; Ketten- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
3.20-3.80(m; CH_2 -1, 2-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 359(0.2, $/\text{M-CH}_3/^+$); 317(19,
 $/\text{M-C}_4\text{H}_9/^+$); 229(17); 189(16); 147(100);
133(19); 73(58).

$\text{C}_{18}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{Si}_2$ (374.6)

Gef. m/z 359 ($/\text{M-CH}_3/^+$, MS)

1-tert. Butyldimethylsilyloxy-2-chlorooctan (166)

618 mg (2.37 mmol) 164, 786 mg (3.0 mmol) Triphenylphosphin und 3 cm³ CCl₄ wurden in ein Druckgefäß gegeben und 20 min. bei 80°C gerührt. DC (CHCl₃/EE=20:1) zeigte keinen Umsatz. Nach Zugabe von weiteren 2 cm³ CCl₄ wurde drei Tage bei 70°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Wasser versetzt, mit Ether zweimal extrahiert; die vereinigten Etherphasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und der Ether vorsichtig abdestilliert. SC (35 g SiO₂, PE) ergab 546 mg (82%) 166.

IR (CHCl₃): 2910; 1465; 1255; 1105 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90 (breites s; CH₃); 1.00-2.00(m; Ketten-CH₂); 3.50-4.10(m; CH₂-1, 2-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 221(11, /M-C₄H₉/⁺); 185(33, /M-C₄H₉-Cl/⁺); 150(7); 112(12); 93(25); 69(100).

C₁₄H₃₁ClOSi (278.4) Gef. m/z 221 (/M-C₄H₉/⁺, MS)

1-tert. Butyldimethylsilyloxy-2-bromooctan (167)

520 mg (2.0 mMol) 164 wurden in 5 cm³ THF gelöst. Dazu wurden 524 mg (2.0 mMol) Triphenylphosphin und 356 mg (2.0 mMol) N-Bromsuccinimid gegeben. Nach einer exothermen Reaktion resultierte eine dunkelbraune Masse. LC (PE) zeigte noch keinen vollständigen Umsatz, der auch noch Zugabe von je einem halben Äquiv. Triphenylphosphin und N-Bromsuccinimid nicht erreicht werden konnte. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt, mit PE dreimal extrahiert, die PE-Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig abdestilliert. SC (10 g SiO₂, PE/Ac=100:1) ergab 380 mg (59%) 167.

IR (CHCl₃): 2920; 1460; 1250; 1090 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90 (breites s; CH₃); 1.00-2.00(m; Ketten-CH₂); 3.50-4.10(m; CH₂-1, 2-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 265(3, /M-C₄H₉/⁺); 185(1, /M-C₄H₉-HBr/⁺); 169(11); 167(11); 139(18); 137(16); 115(3); 111(28); 75(24); 73(24); 69(100).

C₁₄H₃₁BrOSi (323.3)

Gef. m/z 265 (/M-C₄H₉/⁺, MS)

1-tert.-Butyldimethylsilyoxy-2-iodooctan (168)

520 mg (2.0 mMol) 164, 408 mg (6.0 mMol) Imidazol,
1016 mg (6.0 mMol) Triphenylphosphin und 5 cm³
Toluol wurden in einem Druckgefäß 18 Stunden bei
120°C gerührt. DC (PE/Ac=4:1) zeigte vollständigen
Umsatz. Nach Versetzen mit Wasser wurde dreimal mit
Ether ausgeschüttelt und die vereinigten Etherphasen
mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen
über MgSO₄ wurde der Ether vorsichtig abdestilliert.
SC (40 g SiO₂, PE) ergab 591 mg (80%) 168.

IR (CHCl₃): 2915; 1460; 1250; 1080 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90
breites s; SiC(CH₃)₃, CH₃-8); 1.00-2.00
(m; Ketten-CH₂); 3.40-4.20(m; CH₂-1, 2-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 313(14, /M-C₄H₉/⁺); 215(12);
185(13); 115(7); 111(28); 75(44); 69(100).

C₁₄H₃₁IOSi (370.3) Gef. m/z 313 (/M-C₄H₉/⁺, MS)

1-tert. Butyldimethylsilyloxy-2-octyl-
methansulfonat (169)

260 mg (1.0 mMol) 164 wurden in 2 cm³ Methylenchlorid gelöst. Dazu wurden 0.05 Äquiv. 4-Dimethylamino-pyridin gegeben und auf 0°C abgekühlt. Dann wurden 115 mg (1.0 mMol) Methansulfonsäure zugespritzt und auf R.T. erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether versetzt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. SC (30 g SiO₂, CHCl₃) ergab 321 mg (95%) Mesylat 169.

IR (CHCl₃): 2920; 1470; 1340(OSO₂CH₃); 1250; 1130;
1110 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90
(breites s; Si(CH₃)₃, CH₃-8); 1.00-2.00
(m; Ketten-CH₂); 2.95(s; SO₂CH₃); 3.66(d,
J=6Hz; CH₂-1); 4.30-4.80(m; 2-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 281(0.2; /M-C₄H₉/⁺); 243(0.9,
/M-SO₃CH₃/⁺); 153(100,/(CH₃)₂Si=OSO₂CH₃/⁺).

C₁₅H₃₃O₄SSi (338.5) Gef. m/z (/M-C₄H₉/⁺)

1-tert.Butyldimethylsilyloxy-2-cyanooctan (173)

Darstellung von 173 als Referenzsubstanz aus
Formaldehyd und 1-Cyanoheptan

a) Darstellung von 2-Cyano-1-octanol (172)

2.537 g (20.3 mMol) 1-Cyanoheptan wurden bei -78°C zu einer Lösung von 24.4 mMol (1.2 Äquiv.) LDA in 22 cm^3 THF gespritzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf R.T. erwärmt und eine Stunde bei dieser Temp. gerührt. Nach Abkühlen auf -20°C wurde langsam Formaldehyd auf die Lösung geleitet. (Formaldehyd wurde durch Depolymerisation von 3.00 g (100 mMol) Paraformaldehyd bei 150°C im Argonstrom dargestellt.) Dann wurde noch 30 min. bei -30°C gerührt und auf R.T. erwärmt. Eine Probe wurde mit gesättigter NaCl-Lösung/EE ausgeschüttelt und mittels GC untersucht. Es waren 8.5% Edukt und 91% Produkt vorhanden. Das Reaktionsgemisch wurde mit 80 cm^3 gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Ether extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 wurde einrotiert. GC-Bedingungen: OV 17, 5 m Glaskapillare, 0.29 mm innerer Durchmesser; Temp.: Säule 110°C , Einspritzblock 140°C , FID 280°C . Vordruck: 1.0-0.5 bar H_2 .

b) Silylierung des Alkohols 172

200 mg (1.4 mMol) 172 wurden in 1cm³ Pyridin gelöst und mit 252 mg (1.68 mMol) tert. Butyldimethylsilylchlorid bei 0°C versetzt. Nach 24 Stunden wurde das Reaktionsgemisch ohne weitere Aufarbeitung an 40 g SiO₂ aufgetrennt (PE/Ac=20:1). Es resultierten 200 mg (74%) Nitril 173; das Produkt ist dünnschichtchromatographisch nur schlecht zu erkennen.

IR (CCl₄): 2920; 2240(CN); 1460; 1255; 1110 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90 (s; SiC(CH₃)₃, CH₃-8); 1.00-1.80(m; Ketten-CH₂); 2.30-2.70(m; 2-H); 3.60(d, J=6Hz; CH₂-1).

MS: m/z (% rel. Int.) = 212(2, /M-C₄H₉/⁺); 185(5, /M-C₄H₉-HCN/⁺); 182(16); 115(8); 89(12); 75(31); 73(29).

C₁₅H₃₁NOSi (269.4)

Gef. m/z 212 (/M-C₄H₉/⁺, MS)

Darstellung des Nitrils 173 aus dem Mesylat 169

mit Tetraethylammoniumcyanid/CH₃CN

100 mg (0.3 mmol) 169 und 0.3 cm³ einer 1.0 molaren Lösung von Tetraethylammoniumcyanid in CH₃CN wurden bei R.T. gerührt. Nach 5 Stunden war noch viel unumgesetztes 169 vorhanden (DC: PE/CHCl₃=1:1). Nach Zugabe von weiteren 0.2 cm³ Reagenzlösung wurde sieben Tage bei 40-50°C gerührt. Dann wurde der Ansatz mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt und mit EE ausgeschüttelt. Der gaschromatographische Vergleich mit aus 172 hergestelltem Nitril 173 (GC-Bedingungen vergleiche oben) zeigte, daß 45% 173 vorlag.

Darstellung des Nitrils 173 aus dem Mesylat 169

mit Tetraethylammoniumcyanid/DMSO

Die Umsetzung erfolgte analog zu der Reaktion mit Tetraethylammoniumcyanid in CH₃CN. Nach drei Tagen waren laut GC 44.5% Nitril 173 entstanden.

Reaktion des Iodids 168 mit KCN zu 173 und 174

370 mg (1.0 mmol) Iodid 168, 260 mg (4.0 mmol) getrocknetes KCN und 2 cm³ DMSO wurden 16 Stunden bei 110°C in einem Druckgefäß gerührt. Wie der gaschromatographische Vergleich mit authentischem 173 zeigte, waren im Reaktionsgemisch 20% 173 vorhanden. (GC-Bedingungen vergleiche oben). Verteilen des Reaktionsgemisches zwischen Ether und Wasser, Trocknen der Etherphase mit MgSO₄ und SC (18 g SiO₂, PE) ergaben 110 mg (45%) Olefin 174 und 162 mg Gemisch, das nicht weiter aufgetrennt werden konnte.

Charakterisierung von 1-tert. Butyldimethylsilyloxy-1-octen (174)

IR (CHCl₃): 2920; 1415; 1380 1255 1100; 1040 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90 (s; SiC(CH₃)₃); 1.00-2.00(π ; Ketten-CH₂); 3.90-4.20(m; 2-H); 5.30-5.60(π ; 1-H).

MS: m/z (% rel. Int.): = 242(36, M⁺); 227(0.8, /M-CH₃/⁺); 185(36, /M-C₄H₉/⁺); 129(5); 115(8); 101(11); 75(100).

C₁₄H₃₀OSi (242.4)

Gef. m/z 242 (M⁺, MS)

2-(tert.Butyldimethylsilyloxymethyl)-heptanal (177)

300 mg (1.12 mMol) Nitril 173 wurden in 2 cm³ Methylenchlorid gelöst. Dazu wurden bei R.T. 1.25 Äquiv. Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) (1.16 cm³ einer 1.2 molaren Lösung in Toluol) gegeben und eine Stunde bei R.T. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 cm³ Methylenchlorid verdünnt und vorsichtig mit gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt; um eine bessere Phasentrennung zu erreichen, wurde gesättigte Na₂SO₄-Lösung zugesetzt. Es wurde mit Wasser gewaschen, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert. SC (10 g SiO₂, PE/Ac=25:1) ergab 256 mg (84%) 177.

IR (CCl₄): 2920; 2840(CHO); 1720(CO); 1460; 1375; 1250; 1090 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.80-1.80(m; SiC(CH₃)₃, Ketten-CH₂CH₃); 2.10-2.30(m; 2-H); 3.85(d, d=6Hz; O-CH₂); 9.50(d, J=2Hz; CH₀).

MS: m/z (% rel.Int.)= 257(1, /M-CH₃/⁺); 215(58, /M-C₄H₉/⁺); 117(47); 75(100).

C₁₅H₃₂O₂Si (272.4) Gef. m/z 257 (/M-CH₃/⁺, MS)

6,6-Dimethyl-2-octadecyl-cyclohex-2-enon (193) und
6,6-Dimethyl-2,2-dioctadecyl-cyclohex-3-enon (192)

264 mg (ca. 6.0 mMol) einer 55 proz. NaH-Öldispersion wurde dreimal mit PE gewaschen. Dazu wurden 10 cm³ DMSO gegeben und zwei Stunden unter Argon bei 65°C gerührt. Es resultierte eine fast klare grüne Lösung. Nach Abkühlen auf R.T. wurde eine Lösung von 620 mg (5.0 mMol) 2,2-Dimethylcyclohex-2-enon (55) in 10 cm³ entgastem DMSO dazugetropft. Nach 3 Stunden bei R.T. wurden 1667 mg (5.0 mMol) Octadecylbromid in Benzol hinzugefügt. Da hierbei zwei Phase auftraten, wurden bis zur vollständigen Mischung weitere 5 cm³ Benzol zugegeben. Nach 12 Stunden Rühren bei R.T. wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung zweimal gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und einrotiert. SC (SiO₂, PE/EE=100:1) ergab 322 mg (10%) dialkyliertes 192. Nachtrennung der Mischfraktionen an SiO₂ mit PE/CHCl₃=10:1 ergab 135 mg (7%) monoalkyliertes 193.

Charakterisierung von 192

IR (CCl₄): 2955; 2925; 1700(CO); 1460; 1380; 1360 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 1.06(s; CH₃-6); 1.10-1.30
(m; Ketten-CH₂); 2.15(d, J=6Hz; 5-H);
5.40-6.10(m; 3-H, 4-H).

MS: m/z = 628(M⁺), 600(/M-CO/+); 572; 558; 376(/M-
CH₂=CHC₁₆H₃₆/+); 362; 348; 334; 305;
291; 277; 253(C₁₈H₃₇⁺).

C₄₄H₈₄O (629.1) Gef. m/z 628 (M⁺, MS)

Charakterisierung von 193

IR (CCl₄): 2960; 2925; 1670(CO) 1420; 1385 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 1.05(s; CH₃-6); 1.10 -1.60
(m; Ketten-CH₂); 1.80(t; J=9Hz; CH₂-5);
2.00-2.80(m; CH₂-4, CH₂-1'); 6.50(m,
W_{1/2}=12Hz; 3-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 376(20; M⁺); 361(2, /M-CH₃/+);
348(1, /M-CO/+); 320(23); 305(3); 110(100).

C₂₆H₄₈O (376.6) Gef. m/z 376 (M⁺, MS)

6,6-Dimethylcyclohex-2-enon-N,N-dimethylhydrazon (194)

1.736 g (14.0 mMol) 55, 0.840 g (28 mMol) N,N-Dimethylhydrazin und 20 mg p-Toluolsulfonsäure wurden 22 Stunden bei 100°C in einem Druckgefäß gerührt. Kugelmrohrdestillation im Wasserstrahlvak. (100-160°C) ergab 1.860 g (80%) 194.

IR (CHCl₃): 2930; 2860; 2813 und 2780 (Bohlmannbanden der Dimethylaminogruppe ¹⁶²);
1630(C=N) ^{163,164}; 1405; 1425; 1390;
975 cm⁻¹.

¹H-NMR (80 MHz, CCl₃): δ = 1.10(s; CH₃-6); 1.58(t, J=6Hz; CH₂-5); 2.05-2.30(m; CH₂-4);
4.30(s; N(CH₃)₂); 6.05-6.30(Multiplett-komplex; 2-H); 6.67 und 6.70(2m, J_{2,3}ca. 12Hz; 3-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 166(67, M⁺); 151(14, /M-CH₃/⁺);
138(14); 124(100, /M-C₂H₄N/⁺); 109(36);
95(37); 81(76).

C₁₀H₁₈N₂((166.2)

Gef. m/z 166 (M⁺, MS)

6,6-Dimethyl-2-(2-methylpropyl)-cyclohex-2-enon (198)

Zu 2 mMol LDA wurden bei 0°C 300 mg (1.8 mMol) Hydrazon 194 gegeben und eine Stunde bei dieser Temp. gerührt. Dann wurde auf -78°C abgekühlt und ein Äquiv. 2-Methylpropyltosylat zugespritzt. Nach 15 min. Rühren bei -78°C wurde langsam auf R.T. erwärmt und 15 Stunden gerührt. Dann wurde mit einer Lösung von 500 mg Na-Acetat in 1 cm³ Essigsäure und 1 cm³ Wasser versetzt und 24 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach Abkühlen auf R.T. wurde mit Wasser versetzt, zweimal mit Ether ausgeschüttelt, die wässrige Phase nach Sättigen mit NaCl mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Der Ether wurde mit einer Zinke-Apparatur bei Normaldruck vorsichtig abdestilliert. Die gaschromatographische Analyse des Reaktionsgemisches ergab einen Gehalt von 12% 55 und 44% 198.

GC-Bedingungen: OV 101, 30 m Glaskapillare, 0.25 mm innerer Durchmesser. Temp.: Einspritzblock 130°C, FID 280°C, Säule 12min. 100°C, dann 100-210°C 9°C/min.. Vordruck 0.6-0.35 bar Wasserstoff.

Ein Teil des Reaktionsgemisches wurde gaschromatographisch aufgetrennt.

GC-Bedingungen: Varian 920, Säule WLL/SE 30 (10%), Säulentemp. 120°C, Injektortemp. 210°C.

Spektren von 198

IR (CCl_4): 2975; 1675(CO); 1460; 1390; 1250 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): δ = 0.85(d, $J=6\text{Hz}$; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);
1.05(s; CH_3 -6); 1.60-2.50(m; CH_2 -4, CH_2 -5,
 CH_2 -1', 2'-H); 6.25-6.45(m; 3-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 180(13, M^+); 165(3, $/\text{M}-\text{CH}_3/^+$);
124(100, $/\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8/^+$); 109(35); 81(67);
53(44); 41(43).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ (180.1)

Gef. m/z 180 (M^+ , MS)

6.5 Darstellung der C₅-Einheit 183 aus 151 und

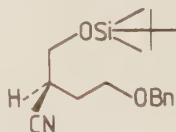
Umsetzung von 183 mit 194

(S)-4-Benzoyloxy-1-tert.butyldimethylsilyloxy-2-cyano-
butan (175) und (S)-4-Benzoyloxy-2-cyano-1-trimethyl-
silyloxy-butan (176)

1.037 g (2.67 mMol) Mesylat 151 wurden in 4 cm³
CH₃CN gelöst. Dazu wurden 0.92 g (3.05 mMol) Benzyl-
tributylammoniumcyanid* gegeben und 14 Stunden bei
70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether
versetzt und mit Wasser gewaschen. Die Wasserphase
wurde mit Ether extrahiert. Die vereinigten Ether-
phasen wurden dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung
gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und einrotiert.
SC (SiO₂ in einer selbstgestopften Säule vom Typ B,
PE/Ac=20:1) ergab: 348 mg (40%) 175, 107 mg (12%)
176 und 248 mg (24%) wiedergewonnenes Edukt 151.

Charakterisierung von 175

IR (CHCl₃): 3090; 3070; 3005;
2960; 2250; 1465;
1455; 1365; 1260; 1105 cm⁻¹.



¹H-NMR (80MHz, CDCl₃): δ = 0.08(s; Si(CH₃)₂); 0.90
(s; SiC(CH₃)₃); 1.66-2.13(m; CH₂-3);

*und 0.26 cm³ (2.08 mMol) Trimethylsilylcyanid

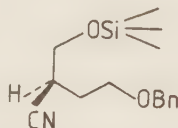
2.80-2.95(m; 2-H); 3.40-3.90(m; CH_2 -1,
 CH_2 -4); 4.52(s; CH_2 -Ph); 7.33(s; Aromaten-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 319(0.03, M^+); 304(1, $/\text{M}-\text{CH}_3/^+$);
 262(23, $/\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9/^+$); 155(1); 145(2);
 91(100, $/\text{C}_7\text{H}_7/^+$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$ (319.4) Gef. m/z 319 (M^+ , MS)

Charakterisierung von 176

IR (CHCl_3): 3020; 2920; 2240;
 1450; 1360; 1250;
 1095 cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ = 0.06(s; $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$);
 1.66-2.10(m; CH_2 -3); 2.66-3.15(m; 2-H);
 3.40-3.83(m; CH_2 -1, CH_2 -4); 4.43(s; CH_2 -Ph);
 7.30(s; Aromaten-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 277(3, M^+); 262(10, $/\text{M}-\text{CH}_3/^+$);
 91(100, $/\text{C}_7\text{H}_7/^+$); 73(28)

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Si}$ (277.4) Gef. m/z 277 (M^+ , MS)

Umsetzung des Nitrils 175 mit DIBAH

a) Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur

638 mg (2.0 mMol) Nitril 175 wurden in 3 cm³ Methylenchlorid gelöst. Dazu wurden bei R.T. langsam 2.4 mMol DIBAH (2.0 cm³ einer 1.2 molaren Lösung in Toluol) gegeben. Nach 40 min. zeigte DC (PE/Ac=10:1) vollständigen Umsatz. Es wurde mit 20 cm³ Methylenchlorid verdünnt und 10 cm³ gesättigte (NH₄)₂SO₄-Lösung vorsichtig zugesetzt. Nach Schütteln wurde nur eine schlechte Phasentrennung erreicht. Die Wasserphase wurde dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden nach Trocknen über MgSO₄ einrotiert. SC (15 g SiO₂, PE/Ac=20:1) ergab 241 mg (37%) Amin 178 und 404 mg Gemisch. Nachtrennung des Gemisches an 25 g SiO₂ mit PE/Ac=60:1 ergab 56 mg (11%) Aldehyd 179 und 133 mg (35%) Eliminierungsprodukt 180.

b) Durchführung bei -78°C, sonst analog zu a)

Es resultierten 53% Amin 178 und 40% Aldehyd 179

c) Durchführung bei unter -95°C, sonst analog zu a)

Es resultierten nur Spuren von Amin 178 neben 72% 179

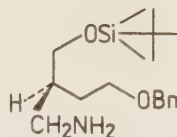
Charakterisierung von (S)-4-Benzoyloxy-2-(tert.butyl-
dimethylsilyloxymethyl)-1-butylamin (178)

IR (CCl₄): 3100-3420(NH); 3020

2920; 2850; 1660;

1455; 1310; 1250;

1080 cm⁻¹.



¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90
(s; SiC(CH₃)₃); 1.45-2.20(m; CH₂-3, 2-H,
CH₂-1); 3.00-3.30(m; NH₂); 3.35-3.65
(m; OCH₂); 4.43(s; CH₂-Ph); 7.25(s;
Aromaten-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 323(0.05, M⁺); 308(0.4,
/M-CH₃/⁺); 306(1, /M-NH₃/⁺); 272(0.75);
266(8); 214(3); 91(100, /C₇H₇/⁺).

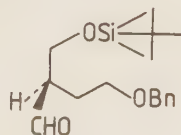
C₁₈H₃₃NO₂Si (323.5) Gef. m/z 323 (M⁺, MS)

Charakterisierung von (R)-4-Benzoyloxy-2-(tert.butyl-
dimethylsilyloxymethyl)-butanal (179)

IR (CCl₄): 3020; 2920; 2850;

1720(C=O); 1455;

1360; 1250; 1085 cm⁻¹.



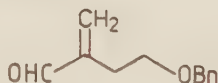
$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): $\delta = 0.00(\text{s}; \text{Si}(\text{CH}_3)_2)$; $0.90(\text{s}; \text{SiC}(\text{CH}_3)_3)$; $1.40\text{--}2.00(\text{m}; \text{CH}_2\text{--}3)$; $2.35\text{--}2.66(\text{m}; 2\text{--H})$; $3.40(\text{t}, J=6\text{Hz}; \text{CH}_2\text{--}4)$; $3.66(\text{d}, J=5\text{Hz}; \text{SiOCH}_2)$; $4.36(\text{s}; \text{CH}_2\text{--Ph})$; $7.20(\text{s}; \text{Aromaten-H})$; $9.55(\text{m}; \text{CHO})$.

MS: m/z (% rel. Int.) = $265(0.5, /M\text{--C}_4\text{H}_9/^+)$; $247(0.4)$; $235(0.5)$; $173(4)$; $169(4)$; $91(100)$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{Si}$ (322.5) Gef. m/z 265 ($/M\text{--C}_4\text{H}_9/^+$, MS)

Charakterisierung von 4-Benzylloxy-2-methylen-
butanal (180)

IR (CCl_4): 3020 ; 2950 ; 2690
(OC-H); $1690(\text{C=O})$;
 1675 ; 1410 ; 1150 cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): $\delta = 2.45(\text{t}, J=9\text{Hz}; \text{CH}_2\text{--}3)$; $3.45(\text{t}, J=9\text{Hz}; \text{CH}_2\text{--}4)$; $4.36(\text{s}; \text{CH}_2\text{--Ph})$; 5.85 und $6.20(2\text{ m}; \text{C=CH}_2)$; $7.10(\text{s}; \text{Aromaten-H})$; $9.36(\text{s}; \text{CHO})$.

MS: m/z (% rel. Int.) = $190(1, M^+)$; $160(3)$; $120(4)$; $107(35)$; $91(100)$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (190.2) Gef. m/z 190 (M^+ , MS)

Reduktion des Aldehyds 179 mit NaBH₄

110 mg (0.342 mMol) 179 wurden in 2 cm³ Ethanol gelöst. Dazu wurden bei 0°C 4.0 mg (0.1 mMol) NaBH₄ gegeben und 10 min. bei R.T. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 5 cm³ Phosphatpuffer (pH=7) versetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde nach Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. SC (10 g SiO₂, PE/Ac=20:1) ergab 80 mg (72%) Alkohol 181 und 12 mg (18%) Eliminierungsprodukt 182.

Charakterisierung von (S)-4-Benzylloxy-2-(tert.butyl-dimethylsilyloxymethyl)-1-butanol (181)

IR (CCl₄): 3620, 3480(OH); 3020; 2920; 2850; 1455;
1360; 1250; 1075 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90
(s; SiC(CH₃)₃); 1.40-1.80(m; CH₂-3);
2.10-2.60(m; OH); 3.33-3.75(m; CH₂-1, 2-H,
CH₂-4); 4.45(s; CH₂-Ph); 7.10(s; Aromaten-H).

MS: m/z (% rel. Int.)= 324(0.1, M⁺); 267(0.6, /M-C₄H₉/⁺);
165(2.2); 159(4.7); 145(2); 91(100).

C₁₈H₃₂NO₃Si (324.5)

Gef. m/z 324 (M⁺, MS)

Charakterisierung von 4-Benzyl-oxy-2-methylen-
1-butanol (182)

IR (CCl_4): 360, 3490(OH); 3060; 3025; 2850; 1450;
1360; 1260; 1095; 1025 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 2.42(t, $J=5\text{Hz}$; $\text{CH}_2\text{-3}$);
3.62(t, $J=5\text{Hz}$; $\text{CH}_2\text{-4}$); 4.45(s; $\text{CH}_2\text{-Ph}$);
4.95 und 5.08(2m; C=CH_2); 7.32(s; Aromaten-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 192(1, M^+); 161(2); 129(4);
107(13); 91(100).

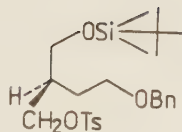
$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (192.2) Gef. m/z 192 (M^+ , MS)

(R)-4-Benzyl-oxy-1-tert.butyl-dimethylsilyloxy-
2-butyl-p-toluolsulfonat (183)

208 mg (0.64 mMol) Alkohol 181, 144 mg (0.70 mMol)
p-Toluolsulfonsäurechlorid, 3.8 mg (0.03 mMol)
4-Dimethylaminopyridin und 130 mg (1.00 mMol)
Triethylamin wurden in 1 cm^3 Methylenchlorid ge-
löst und bei R.T. gerührt. Nach 20 Stunden wurde mit
Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter
 NaHCO_3 -Lösung, dann mit gesättigter NaCl -Lösung
gewaschen, die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet
und eingeengt. SC (15 g SiO_2 , PE/Ac=10:1) ergab
273 mg (89%) 183.

Charakterisierung von 183

IR (CCl_4): 3050; 3020; 2920;
2850; 1590; 1460;
1370; 1250; 1190;
1090 cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): δ = 0.00(s; $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.90
(s; $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.40-1.60(m; CH_2 -3);
1.80-2.20(m; 2-H); 2.43(s; Ar-CH_3);
3.26-3.66(m; CH_2 -1, CH_2 -4); 4.05(d, $J=5\text{Hz}$;
 TsOCH_2); 4.40(s; CH_2 -Ph); 7.00-7.80
(m; Aromaten-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 478(0.1, M^+); 229(9,
 $/(\text{CH}_3)_2\text{SiSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3/^+$); 159(22); 129(7);
91(100).

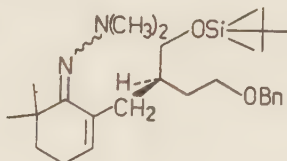
$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{SSi}$ (478.6)

Gef. m/z 478 (M^+ , MS)

Umsetzung des Dimethylhydrazons 194 mit dem Tosylat 183 und anschließende Hydrolyse mit NaIO₄/pH-7-Puffer. Darstellung von 199, 200 und 201.

Eine Lösung von 166 mg (1.0 mMol) Dimethylhydrazon 194 in 1 cm³ THF wurde zu 1.1 mMol LDA-Lösung in 1 cm³ THF bei 0°C gespritzt und eine Stunde bei dieser Temp. gerührt. Es resultierte eine braune, klare Lösung. Dann wurde auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von 385 mg (0.8 mMol) Tosylat 183 in 1 cm³ THF zugespritzt und langsam auf R.T. erwärmt. DC (PE/Ac=10:1) zeige vollständiges Abreagieren des Tosylates 183. Es wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von 471 mg (2.2 Äquiv.) NaIO₄ und 5 cm³ Phosphatpuffer (pH 7) versetzt und bei R.T. gerührt. Nach 4 Stunden Reaktionszeit war noch keine vollständige Reaktion festzustellen. (DC PE/Ac=20:1). Es wurde ein weiteres Äquiv. NaIO₄ zugegeben und weitere 24 Stunden gerührt. Es konnte keine Änderung festgestellt werden. Vom Niederschlag wurde abfiltriert, der Rückstand mit Methylenchlorid gewaschen, das Filtrat mit Methylenchlorid verdünnt und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung sowie zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. SC (40g SiO₂, PE/EE=30:1) ergab: 32 mg (9%) 199, 62 mg (16%) 200 und 19 mg (6%) 201.

Charakterisierung des N,N-Dimethylhydrazons von
(S)-2- [4-Benzylloxy-2-(tert.butyldimethylsilyloxy-
methyl)butyl] -6,6-dimethyl-cyclohex-2-enon (199)



IR (CHCl₃): 2920; 2850; 2770; 1600-1720; 1575; 1450;
 1360; 1250; 1080 cm⁻¹.

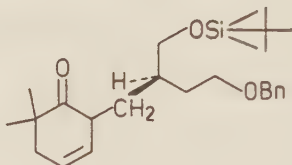
¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90
 (s; SiC(CH₃)₃); 1.13(s; CH₃-6); 1.20-1.80
 (m; CH₂-5, CH₂-3', 2'-H); 2.10-2.65
 (m; CH₂-4, CH₂-1'); 2.38(s; N(CH₃)₂);
 3.40-3.70(m; CH₂-4', CH₂-OSi); 4.50
 (s; CH₂-Ph); 5.60-5.80(m; 3-H);
 7.33(s; Aromaten-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 472(7, M⁺); 427(28, /M-C₂H₇N/⁺);
 381(2); 296(25); 91(100, /C₇H₇/⁺).

C₂₈H₄₆N₂O₂Si (472.7)

Gef. m/z 472 (M⁺, MS)

Charakterisierung von (S)-2-[4-Benzyloxy-2-(tert.-butyldimethylsilyloxymethyl)butyl]-6,6-dimethyl-cyclohex-3-enon (200)



IR (CHCl₃): 3020; 2920; 2950; 1695(CO); 1465; 1250;
1000-1150 cm⁻¹.

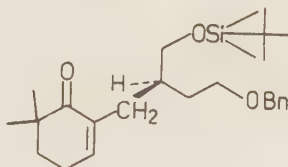
¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90
(s; SiC(CH₃)₃); 1.09 und 1.22(2s; CH₃-6);
1.30-1.95(m; CH₂-1', 2'-H, CH₂-3');
2.22-2.50(m; CH₂-5); 2.53-3.23(m; 2-H);
4.50(s; CH₂Ph); 5.67-5.83(m; 3-H, 4-H);
7.33(s; Aromaten-H).

MS: m/z (% rel. Int.)= 430(0.4, M⁺); 373(4, /M-C₄H₉/⁺);
298(5, /M-HO=SiC₆H₁₅/⁺); 282(4); 157(5);
91(100, /C₇H₇/⁺).

C₂₆H₄₂O₃Si (430.7)

Gef. m/z 430 (M⁺, MS)

Charakterisierung von (S)-2-[4-Benzoyloxy-2-(tert.-butyldimethylsilyloxymethyl)butyl]-6,6-dimethylcyclohex-2-enon (201)



IR (CCl₄): 3020; 2920; 2850; 1668(CO); 1450; 1255;
920-1150 cm⁻¹.

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 0.00(s; Si(CH₃)₂); 0.90
(s; SiC(CH₃)₃); 1.10(s; CH₃-6); 1.20-1.90
(m; CH₂-5, 2'-H, CH₂-3'); 2.13-2.50
(m; CH₂-4, CH₂-1'); 3.42-3.78(m; CH₂-OSi,
CH₂-4'); 4.50(s; CH₂Ph); 6.52-6.80
(m; 3-H); 7.33(s; Aromaten-H).

MS: m/z (% rel. Int.) = 430(1, M⁺); 373(7, /M-C₄H₉/⁺);
298(0.3, /M-HOSiC₆H₁₅/⁺); 281(2); 265(2);
149(6); 91(100, /C₇H₇/⁺).

C₂₆H₄₂O₃Si (430.7)

Gef. m/z 430 (M⁺, MS)

7 Zusammenfassung

Beschrieben wird die Darstellung und die Strukturaufklärung der Thiovinylether 57 und 76, sowie die Umsetzung von 57 mit reaktiven Elektrophilen und die Versuche, 57 zu alkylieren. Die Reaktion des Anions von 57 ergab ohne Überführung in ein Cuprat mit längerkettigen Halogeniden sowie mit 2-Iodpropan das "Limere" 111.

Die Umsetzung der C₄-Einheit 122 mit C₁-Einheiten ergab das Olefin 160. Die aus (I)-Mannit dargestellte C₄-Einheit 141 konnte nicht mit einer C₁-Einheit verknüpft werden.

Ausgehend von (S)-Äpfelsäure gelang die Synthese der C₅-Einheit 185, die mit dem N,N-Dimethylhydrazon von 55 zu 199, 200 und 201 umgesetzt werden konnte. Diese Verbindungen enthalten alle Kohlenstoffatome des Endzielmoleküls 48.

8 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Aceton
Ber.	berechnet
d	Dublett
dd	doppeltes Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigester
Fa.	Firma
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatographie
Gef.	gefunden
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
J	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
min.	Minuten
PE	Petrolether
q	Quartett
R.T.	Raumtemperatur
SC	Säulenchromatographie
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Temp.	Temperatur
THF	Tetrahydrofuran
$w_{1/2}$	Halbwertsbreite

9 Literaturverzeichnis

1. W.G.H. Edwards, *Phytochemical Ecology*
Edit. J.B. Harborne S. 235 ff
Academic Press London and New York 1972
2. K.W. Jones *Nature* (London) 172, 128 (1953)
3. E. Heinricher, *Ber. Dtsch. Bot. Ges.* 16, 2 (1898)
4. R. Brown, A.W. Johnson, E. Robinson und A.R.
Todd, *Proc. R. Soc. London, Ser. B* 136, 1 (1949);
R. Brown und A.W. Johnson, *Biochem. J.* 48, 559
(1951); 50, 556 (1952); 52, 571 (1952)
5. C.E. Cook, L.P. Whichard, B. Turner und M.E. Wall,
Science 154, 1189 (1966)
6. Johnson gibt für eine Lösung gleicher Wirksamkeit
eine Konzentration von 10^{-16} mol/l an.
7. C.E. Cook, L.P. Whichard, M.E. Wall, G.H. Egley,
P. Coggan, P.A. Luhan und A.T. McPhail,
J. Am. Chem. Soc. 94, 6198 (1972)
8. J.B. Heather, R.S.D. Mittal und C.J. Sih *J. Am.
Chem. Soc.* 96, 1976 (1974)
9. J.B. Heather, R.S.D. Mittal und C.J. Sih *J. Am.
Chem. Soc.* 98, 3661 (1976)
10. G.A. MacAlpine, R.A. Raphael, A. Shaw, A.W. Taylor
und H.-J. Wild, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*
1974, 834
11. G.A. MacAlpine, R.A. Raphael, A. Shaw, A.W. Taylor
und H.-J. Wild, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*
1976, 410
12. B. Miller, H. Marguiles, T. Dradd Jr. und R. Wayne,
Tetrahedron Lett. 1970, 3081, 3085

13. J. Dillon und K. Nakanichi, J. Am. Chem. Soc. 96, 4055 (1974)
14. A. Horeau Tetrahedron Lett. 1961, 506
15. L.T. Dolby und G. Hanson
J. Org. Chem. 41, 563 (1976)
16. G.K. Cooper und L.T. Dolby
J. Org. Chem. 44, 3414 (1979)
17. P.M. Kendall, J.V. Johnson und C.E. Cook,
J. Org. Chem. 44, 1421 (1979)
18. A.W. Johnson, Chem. Br. 16, 82 (1980)
19. A.W. Johnson, G. Gowda, A. Hassanali, K. Knox,
S. Monaco, Z. Rajavi und G. Rosebery,
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1981, 1738
20. A.W. Johnson
First International Conference on Chemistry and
Biotechnology of Biologically Active Products
Varna, Bulgaria. Vol. 1, 189 (1981)
21. J.M. Cassady und G.A. Howie,
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1974, 512
22. S.M. Kupchan, Pure Appl. Chem. 21, 227 (1970)
23. S.M. Kupchan, M.A. Eakin und A.M. Thomas,
J. Med. Chem. 14, 1147 (1971)
24. D. Seebach und H.-O. Kalinowski,
Nach. Chem. Tech. 24, 415 (1976)
A. Fischli, Chimia 30, 4 (1976)
Q. Branca und A. Fischli,
Helv. Chim. Acta 60, 925 (1977)
A. Fischli, Nach. Chem. Tech. Lab. 25, 390 (1977)
25. D. Hoppe, Nach. Chem. Tech. Lab. 30, 782 (1982)

26. V. Caplar, G. Camisso und V. Sunjic,
Synthesis 1981, 85
27. P.W. Feit und O.T. Nielsen, J. Med. Chem.
9, 416 (1966)
28. J.E. Corey, H. Shirahama, H. Yamamoto, S. Tera-
chima, A. Venkateswarlu und T.K. Schaaf,
J. Am. Chem. Soc. 93, 1490 (1971)
29. H. Hajachi, K. Nakanichi, C. Brandon und
J. Marmur, J. Am. Chem. Soc. 95, 8749 (1973)
30. A.I. Meyers und J.P. Lawson, Tetrahedron Lett.
23, 4883 (1982)
31. Tris- 3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)-
d-campher europium (III)
32. P.Ma, V.S. Martin, S. Masamune, K.B. Sharpless
und S.M. Viti, J. Org. Chem. 47, 1378 (1982)
33. E.J. Corey, H. Niwa und J. Knolle,
J. Am. Chem. Soc. 100, 1942 (1978)
34. K. Isaak und P. Kocienski,
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1982, 460
35. K.-C. Tang, B.E. Tropp und R.E. Engel,
Tetrahedron 34, 2873 (1978)
36. D.B. Collum, J.H. McDonald und C.W. Still,
J. Am. Chem. Soc. 102, 2117, 2118, 2120 (1980)
37. K. Mori, T. Takigawa und T. Matsuo,
Tetrahedron 35, 933 (1979)
38. D. Seebach und D. Wasmuth,
Helv. Chim. Acta 63, 197 (1980)
39. B. Seuring und D. Seebach,
Helv. Chim. Acta 60, 1175 (1977)
40. D.L. Boger und J.S. Panek, J. Org. Chem. 46,
1208 (1981)

41. D. Seebach, B. Seuring, H.O. Kalinowski,
W. Lubosch und B. Renger *Angew. Chem.* 89,
270 (1977)
42. J. Schmidt, Diplomarbeit Bochum 1978
43. J.P. Marino und W.B. Mesbergen,
J. Chem. Soc. 96, 4050 (1974)
44. Übersichtsartikel: H.G. Gschwend und
H.R. Rodriguez, *Org. React.* 26, 1 (1979)
H. Gilman, *Org. React.* 8, 258 (1954)
45. B.-Th. Gröbel und D. Seebach,
Chem. Ber. 110, 867 (1977)
46. B.A. Shirey und J.C. Goan,
J. Organomet. Chem. 2, 304 (1964)
47. W.E. Parham und R.F. Motter,
J. Am. Chem. Soc. 81, 2146 (1959)
48. H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2694 (1973)
49. R.C. Cookson und P.J. Parsons,
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1976, 990
50. B. Harirchian und P. Magnus,
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1977, 522
51. D. Seebach, *Synthesis* 1969, 17
52. E.J. Corey und L. Crouse, *J. Org. Chem.* 40,
2987 (1975)
53. E.J. Corey und D. Seebach, *J. Org. Chem.* 31,
4097 (1966)
54. A.J. Mura, G. Majetich, P.A. Grieco und T. Cohen,
Tetrahedron Lett. 1975, 4437
55. O.W. Lewer Jr., *Tetrahedron* 32, 1944 (1976)
56. B.-Th. Gröbel und D. Seebach, *Synthesis* 1977, 357

57. D. Seebach, Angew. Chem. 91, 259 (1979)
58. D. Hoppe, R. Hanko und A. Brönneke,
Angew. Chem. 92, 637 (1980)
59. Zitiert nach J. Baldwin
Further Perspectives in Organic Chemistry
Ciba Foundation Symposium 53, 89
Anmerkung: Die Formel von 67 ist hier falsch
wiedergegeben
60. J.P. Marino und L.C. Katterman,
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 946
61. C. Ainsworth, M. Tichler, G. Gal und G.A. Stein,
Org. Synth. Coll. Vol. V, 536 (1963)
62. R.E. Ireland und J.A. Marshall.
J. Org. Chem. 27, 1615 (1962)
63. fod: 6,6,7,7,8,8,8,-Heptafluor-2,2-dimethyl-
3,5-octandion
Übersichtsartikel über Verschiebungsreagentien:
A.F. Cockerill, G.L.O. Davis, R.C. Harden und
D.M. Rackham, Chem Rev. 73, 553 (1973)
64. Vergleiche Lit. 63. Seite 580 und dort zitierte
Lit.
65. F. Bohlmann und C. Zdero, Tetrahedron Lett.
1972, 851
66. H. Hart und G.M. Love, Tetrahedron Lett. 1971, 625
67. J.E. Herz, V.M. Rodriguez und P.J. Nathan,
Tetrahedron Lett. 1971, 2949
68. H. Hassner und T.C. Mead, Tetrahedron 20,
2201 (1964)
69. R. Knorr, E. Lattke und R. Rappke,
Chem. Ber. 114, 1580 (1981)
70. I. Vlattas, L.D. Vecchia und A.O. Lee,
J. Am. Chem. Soc. 98, 2008 (1976)

71. R. Schmidt, H. Speer und B. Schmidt
Tetrahedron Lett. 1979, 4277
72. B. Feit, U. Melamed, R. Schmidt und H. Speer,
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1981, 1329
73. H. Okamura, Y. Mitsuhiro, M. Miura und H. Takei,
Chem. Lett. 1978, 517
74. G.H. Posner, P.-W. Tang und J. Mallamo,
Tetrahedron Lett. 1978, 3995
75. R. Mutukrishnan und M. Schlosser
Helv. Chim. Acta 59, 13 (1976)
76. A. Mousebois und J. Dale,
J. Chem. Soc. C 1966, 260
77. H. Neumann und D. Seebach, Chem. Ber. 111,
2785 (1978)
78. Übersicht: G.H. Posner, Org. React. 19, 1 (1972)
79. Synthetische Anwendungen:
C.R. Johnson und G.A. Dutra, J. Am. Chem. Soc.
95, 7777 (1973)
G. Linstrumelle, J.K. Krieger, G. M. Whitesides,
G.S. Bates und S. Masamune, Org. Synth.
55, 103 (1976)
80. Zur Stereochemie:
C.R. Johnson und G.A. Dutra, J. Am. Chem. Soc.
95, 7783 (1973)
G.M. Whitesides, W.F. Fischer, J.S. San Filippo,
R.W. Bache und H.O. House, J. Am. Chem. Soc.
91, 4871 (1969)
81. J.A. Katzenellenbogen, Doktorarbeit Univ.
Cambridge, Mass, 1969, zitiert nach Lit. 78
82. E.J. Corey und J.A. Katzenellenbogen,
J. Am. Chem. Soc. 91, 1851 (1969)

83. C.E. Castro, E.J. Gaughan und D.C. Owsley,
J. Org. Chem. 31, 4071 (1966)
84. G.E. Coates und C. Parkin
J. Inorg. Nucl. Chem. 22, 59 (1961)
85. E.J. Corey, P. Ulrich und J.M. Fitzpatrick,
J. Am. Chem. Soc. 98, 222 (1976)
86. E.J. Corey und D. Beames, J. Am. Chem. Soc.
94, 7210 (1972)
87. F.H. Yorston, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas
46, 711 (1927)
88. R.U. Lemieux, Can. J. Chem. 31, 396 (1953)
89. E.J. Corey und A. Venkateswarlu, J. Am. Chem.
Soc. 94, 6190 (1972)
90. I.D. Blackburne, D.M. Fredericks und R.D. Guthrie,
Aust. J. Chem. 29, 381 (1976)
91. S.K. Chandhary und O. Hernandez, Tetrahedron
Lett. 1979, 99
92. E.J. Corey und B.B. Snider, J. Am. Chem. Soc.
94, 2549 (1972)
93. R.J. Batten, D.J. Dixon und R.J.K. Taylor,
Synthesis 1980, 235
94. D.J. Dixon und R. Taylor, Tetrahedron Lett.
23, 327 (1982)
95. R.S. Tipson, J. Org. Chem. 9, 235 (1944)
96. P. Place, M.-L. Roumestant und J. Gore,
Bull. Soc. Chim. Fr. 1976, 169
97. T. Kitahara, K. Mori und M. Matsui,
Tetrahedron Lett. 1979, 3021
98. H. Fischer und B. Feldmann, Helv. Chim. Acta
19, 532 (1936)

99. G. Stork und T. Takahashi,
J. Am. Chem. Soc. 99, 1275 (1977)
100. H. Fischer und E. Baer, Helv. Chim. Acta
19, 519 (1936)
101. T. Katsuki, A.W. Lee, P. Ma, V.S. Martin,
S. Masamune, F.B. Sharpless, L. Tuddenham und
F.J. Walker, J. Org. Chem. 47, 1373 (1982)
102. E. Baer, Biochemical Preparations 2, 31 (1952)
103. J. Lecocq und C. Ballon, Biochemistry
3, 976 (1964)
104. M.E. Jung und T.J. Shaw, J. Am. Chem. Soc.
102, 6304 (1980)
105. E.J. Corey und B.W. Erickson, J. Org. Chem.
36, 3553 (1971)
106. W.D. Woessner und R.A. Ellison, Tetrahedron
Lett. 1972, 3735
107. G. Russel und L. Ochrymowycz, J. Org. Chem.
J. Org. Chem. 34, 3618 (1969)
108. D.T. Gibson, J. Chem. Soc. 1931, 2637
109. K. Ogura und G.-I. Tsuchihashi, Bull. Chem.
Soc. Jpn. 45, 2203 (1972)
110. K. Ogura und G.-I. Tsuchihashi,
Tetrahedron Lett. 1971, 3151
Tetrahedron Lett. 1972, 1383, 2681
Tetrahedron Lett. 1978, 375
111. J.E. Richman, J.L. Herrman und R.H. Schlessinger,
Tetrahedron Lett. 1973, 3267
112. D. Hoppe, priv. Mitteilung
113. H.N. Rydon, Org. Syth. 51, 44 (1971)
114. D. Seebach und E.J. Corey, J. Org. Chem.
40, 231 (1975)

115. K. Oshima, H. Yamamoto und H. Nozaki,
Bull. Chem. Soc. Jpn. 48, 1567 (1975)
116. I. Fleming, Frontier Orbitals and Organic
Chemical Reactions, J. Wiley and Sons,
London, New York, Sydney, Toronto S. 34 (1976)
117. E. Winterfeldt, Synthesis 1975, 617
118. M. Makosza und E. Bialecka, Synthetic Commun.
6, 313 (1976)
119. H. Kobler, R. Munz, G. Gasser und G. Simchen,
Liebigs Ann. Chem. 1978, 1937
120. H. Kobler, K.-H. Schuster und G. Simchen,
Liebigs Ann. Chem. 1978, 1946
121. G. Simchen und H. Kobler, Synthesis 1975, 605
122. Übersicht über Reaktionen mit Kronenethern:
G.W. Gokel und H.D. Durst, Aldrichim. Acta
9, 3 (1976)
123. Übersicht über Phasentransferkatalyse:
E.V. Demlow, Angew. Chem. 89, 521 (1977)
124. D. Landini und F. Montanari, J. Chem. Soc.,
Chem. Commun. 1974, 879
125. D. Landini, A. Maia, F. Montanari und F. Pirisi,
Gazz. Chim. Ital. 105, 863 (1975)
126. C. Starks
J. Am. Chem Soc. 93, 195 (1971); J. Am. Chem.
Soc. 95, 3613 (1973)
127. J.B. Lee und J.T. Nolan, Can. J. Chem. 44,
1331 (1966)
128. J. Hooz und S.S.H. Giliani, Can. J. Chem.
46, 86 (1968)

129. E.E. Schweizer, W.S. Creasy, K.K. Light und E.T. Shaffer, J. Org. Chem. 34, 221 (1969)
130. P.J. Gareff und B. Samuelsson, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 978
131. W. Kirmse, W. Gruber und J. Knist, Chem. Ber. 106, 1376 (1973)
132. H. Gilman und W.E. Cathin, Org. Synth. Coll. Vol. I, 188 (1961)
133. R.V. Stevens, L. DuPree und P. Loewenstein, J. Org. Chem. 37, 977 (1972)
134. E. Schenker, Angew. Chem. 73, 81 (1961)
135. Th. Schubert, Dissertation Univ. Bochum S. 109 (1981)
136. H.L. Goering, J.N. Eikenberg und G.S. Koerner, J. Am. Chem. Soc. 93, 5913 (1971)
137. G.S. Whitesides und D.W. Lewis, J. Am. Chem. Soc. 93, 5914 (1971)
138. F. Ramirez und A.F. Kirby, J. Am. Chem. Soc. 74, 4331 (1952)
139. V.B. Berzin, N.S. Vulfson, L.G. Isaeva und M.N. Sizoi, J. Org. Chem. VSSR 11, 322 (1975)
140. W. Weber, W. Kraus und D. Spitzner, Chem. Ber. 113, 385 (1980)
141. U. Eder, G. Haffer, G. Neef, K. Przewowsky, G. Sauer und R. Wiechert, Chem. Ber. 111, 939 (1978)
142. U. Eder, H. Gibian, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer und R. Wiechert, Chem. Ber. 109, 2948 (1976)
143. Z.G. Hajos, R.A. Micheli, D.R. Parrish und E.P. Oliveto, J. Org. Chem. 32, 3008 (1967)
144. E.J. Corey und D. Enders, Chem. Ber. 111, 1337 (1978)

- 145. G. Stork und J. Benaim, Org. Synth. 57,
69 (1977)
- 146. E.J. Corey und D. Enders, Chem. Ber. 111,
1362 (1978)
- 147. M. Avaro, J. Levisalles und H. Rudler,
Chem. Commun. 1969, 445
- 148. L. Horner und H. Fernekess, Chem. Ber. 94,
712 (1961)
- 149. R.E. Erickson, P.J. Andrulis. J.C. Collins, M.L.
Lungle und G. Mercer, J. Org. Chem. 34,
2961 (1969)
- 150. D. Enders und H. Eichenauer, Angew. Chem. 88,
579 (1976); Tetrahedron Lett. 1977, 191
- 151. A. Baxter, K. Dickinson, P. Roberts, T. Smale
und R. Southgate, J. Chem. Soc., Chem. Commun.
1979, 236
- 152. K.B. Becker, Helv. Chim. Acta 60, 68 (1977)
- 153. K.B. Becker, Tetrahedron 86, 1717 (1980)
- 154. M. Yoshioka, I. Kikkawa, T. Tsuji, Y. Nishitani,
S. Mori, K. Okada, M. Murakami, F. Matsubara,
M. Yamaguchi und W. Nagata, Tetrahedron Lett.
1979, 4287
- 155. J.E. McMurry, J.R. Matz, K.L. Kees und P.A. Bock,
Tetrahedron Lett. 23, 1777 (1982)
- 156. J.E. McMurry und K.L. Kees
J. Org. Chem. 42, 2655 (1977)
- 157. J.E. McMurry, M.P. Fleming, K.L. Kees und
L.R. Krepski, J. Org. Chem. 43, 3255 (1978)
- 158. M.E. Jung und M.A. Lyster, J. Org. Chem 42,
3761 (1977)

- 159. M. Reetz und W.F. Maier, Theor. Chim. Acta 35, 163 (1974)
- 160. D. Kritcheosky und M.R. Kirk, Arch. Biochem. Biophys. 35, 346 (1952)
- 161. J.D. Loudon und A. Livingston, J. Chem. Soc. 1935, 896
- 162. J. Skolik und P.J. Krueger, Tetrahedron 24, 5439 (1968)
- 163. R.E. Wiley, S.C. Slaymaker und H. Kraus, J. Org. Chem. 22, 204 (1957)
- 164. R.E. Wiley und G. Irick, J. Org. Chem. 24, 1925 (1959)

Lebenslauf

14. Dezember 1951	geboren in Oberhausen
1958 - 1962	Besuch der kath. Volksschule Im Neerfeld in Essen - Frintrop
1962 - 1971	Besuch des städtischen Gymnasiums Essen - Borbeck (mathematisch - naturwissenschaftlicher Zweig) Abitur: Mai 1971
01.07.1971-30.6.1973	Verpflichtung bei der Bundeswehr; Entlassung als Leutnant d. R.
Wintersemester 1973	Beginn des Chemiestudiums an der Ruhr - Universität Bochum; Vordiplom Oktober 1975, Diplomprüfungen: Oktober 1977 und April 1978
Mai - November 1978	Anfertigung der Diplomarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Welzel über " Versuche zur Darstellung von Strigol"
Januar 1979 - September 1982	Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

